



# Vers la synthèse totale des amphidinolides C et F, des macrocycles d'origine marine prometteurs pour la thérapie anticancéreuse

Johan Fenneteau

## ► To cite this version:

Johan Fenneteau. Vers la synthèse totale des amphidinolides C et F, des macrocycles d'origine marine prometteurs pour la thérapie anticancéreuse. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA114804 . tel-01249571

**HAL Id: tel-01249571**

**<https://theses.hal.science/tel-01249571>**

Submitted on 4 Jan 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITÉ PARIS-SUD

## ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

*PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

## DISCIPLINE : CHIMIE

ANNÉE 2011 - 2014

SÉRIE DOCTORAT N° 1309

## THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 12/01/2015

par

**Johan FENNETEAU**

Vers la synthèse totale des amphidinolides C et F, des  
macrocycles d'origine marine prometteurs pour la thérapie  
anticancéreuse

**Directeur de thèse :**  
**Co-directeur de thèse :**

Bruno FIGADERE  
Laurent FERRIE

DR (CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud)  
CR (CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud)

### **Composition du jury :**

*Rapporteurs :*

Janine COSSY  
Nicolas BLANCHARD  
Emmanuel ROULLAND  
David AITKEN

PR (ESPCI, ParisTech)  
CR (CNRS, ENSC Université de Haute-Alsace)  
CR (CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Paris V)  
PR (ICMMO, Université Paris-Sud)

*Examineurs :*

## **Remerciements**

Avant de présenter mes travaux je souhaiterais tout d'abord remercier quelques personnes :

Tout d'abord les membres du jury : Le Pr David Aitken et le Dr Emmanuel Roulland pour examiner ce travail et en particulier le Pr. Janine Cossy et le Dr. Nicolas Blanchard pour avoir accepté d'évaluer ce manuscrit.

Je voudrais remercier Bruno Figadère pour m'avoir permis de joindre son groupe de recherche pendant ces trois ans.

Je voudrais également remercier Laurent Ferrié pour m'avoir encadré tout au long de cette aventure. Je voudrais le remercier pour sa disponibilité au quotidien, les échanges riches que nous avons pu avoir. Mais aussi de tous les conseils pratiques contribuant de ce fait à me rendre meilleur chimiste.

Je voudrais tout particulièrement remercier Sara Vallerotto avec qui j'ai partagé mon laboratoire pendant de nombreux mois. Je la remercie de sa bonne humeur, son engagement, son soutien et sa sympathie. Mais également pour les riches échanges que nous avons pu avoir : les cours d'italien, de piémontais, les recettes de cuisines etc... *Grazie ancora di tutto !!*

Je voudrais aussi remercier Pierre Daligaux et Eric Buchy (snfff snfff snfff !!), les artistes de la D3-3, pour tous les bons moments passés en votre compagnie et le soutien que vous m'avez apporté. Mais également tout les échanges sur la chimie et sur bien d'autres thématiques plus ou moins sérieux. J'ai apprécié votre grand dévouement à la chimie en pâte et/ou au  $K_2CO_3$ ...mais également le prêt de seringues, aiguilles, gants, eppendorfs, spatules (à votre insu), tubes teflon, piluliers et réactifs bien évidemment.

Je voudrais remercier Pierre-Etienne Venot et Noémie Scornet nos éternels retardataires, mais sans qui Châtenay aurait été bien fade. Merci à vous pour les bons moments passés en votre compagnie, vos répliques cultes et nos débats douteux sur le graviton.

Merci à vous cinq pour avoir été là pendant ces trois ans !

Je voudrais également remercier tout particulièrement quelques personnes du laboratoire de pharmacognosie :

Adam, pour les bons moments passé à discuter, à faire les ASAP d'*Angewandte*, à rêver au rêve américain (Oui mais tu sais ici...) et regarder des cascades de Mannich (oui y'a pas de métal dedans). Merci encore pour l'homme poulet Lego, il aura trôné fièrement sur mon bureau dissipant ainsi la morosité. Au fait maintenant que je croise un burger je pense à toi...

Medhi, (On est comment là ??), pour les bons moments à parler de belle chimie musique, guitare, merci encore pour la Hot Line End Note. PS : Maintenant, moi aussi, je transpire de la nuque.

Laurent Evanno, pour les petites blagues plus ou moins sortables, les bons conseils durant ces trois ans mais également pour sa bonne humeur au quotidien.

Pierre Champy, pour nos échanges sur la musique, le prêt de CD et le plaisir de discuter avec toi. Merci encore pour Rust In Peace et 1916 !

Alexandre Maciuk, pour les bons moments passés ensemble et bien sur les soirées ciné. Je n'oublierai jamais les courses de trottinettes !

Patrick Lemenez, pour les joyeuses discussions de bon matin dans le bus, pour sa science du breuvage de Dionysos et pour son intégrité que je respecte et apprécie.

Je voudrais également remercier Karine Leblanc pour toutes les analyses réalisées pendant ces trois ans : HPLC, HPLC chirales, LC/MS et HRMS. Merci pour tout cela.

Je voudrais également remercier tout les étudiants, ATER et Post-doc de l'unité : Dimitri, Sophie, Natacha, Marius, Nicoló, Leïla, Alexandre, Gilles, Maxime, Jessy, Marie, Sylvain, Asmaa, Adam, Medhi, François pour les bons moments passés avec vous et bientôt peu être...notamment pour la galette BioCIS.

Je ne peux pas non plus ne pas mentionner les anciens : Kadiria, Zack et Gerardo pour les bons souvenirs que j'ai en votre compagnie.

Mes remerciements vont également à Fatima Zouhiri et Didier Desmaele, merci de nous avoir adoptés à votre table égayant ainsi nos repas et comblant notre ignorance. Merci enfin pour les précieux conseils et les belles anecdotes.

Je remercie bien évidemment l'équipe Molécules Fluorés : Sandrine, Julia, Jean-Louis, Tap, Guillaume, Benoit et Thierry pour leur bonne humeur, leur accueil chaleureux et toutes les marques de sympathie et soutien qu'ils m'ont démontrés pendant ces trois ans. Un grand merci également pour les nombreux emprunts de produits chimique dans cette réserve désormais bien connue.

Ensuite je voudrais tout particulièrement remercier ma famille pour leur soutien tout au long de cette aventure, ce ne fût pas toujours facile mais vous étiez toujours là. Merci

Enfin mes remerciements vont à mes amis (du pote âgé), pour leur inconditionnelle amitié et leur soutien. Vous voir, peu, mais vous voir aura été d'un grand réconfort en toutes circonstances. J'espère voir la famille des légumes s'agrandir. Et bien sûr le mot de la fin Geronimooo !!

Je remercie également Capo Tami pour ses bons conseils !!



## ***Liste d'abréviations***

Ac	: Acétyl
acac	: Acétylacétonate
AD	: Dihydroxylation Asymétrique
AIBN	: Azo-bisisobutyronitrile
Bn	: Benzyle
Bu	: Butyle
Bz	: Benzoyl
Cat.	: Catéchol (1,2-dihydroxybenzène)
COD	: Cyclooctadiène
COSY	: Correlation Spectroscopy
COSY RCT2	: Double relayed coherence transfert correlation spectroscopy
Cp	: Cyclopentadiényle
Cp*	: Pentaméthylcyclopentadiényle
CSA	: Acide camphorsulfonique
CuTC	: Cuivre thiophène-2-carboxylate
Cy	: Cyclohexyle
dba	: Divinylbenzene acétone
DBU	: 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-ène
DCM	: Dichlorométhane
DET	: Tartrate de diéthyle
DHF	: Dihydrofurane
DHQD	: Dihydroquinidine
DIBAL-H	: Hydrure de diisobutyl aluminium
DIPT	: Tartrate de diisopropyle
DMAc	: <i>N, N</i> diméthylacétamide
DMAP	: <i>N, N</i> -diméthylaminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	: Périodinane de Dess-Martin
DMPU	: <i>N,N</i> -diméthyl-tetrahydropyrimidinone
DMSO	: diméthylsulfoxyde
dppf	: Diphénylphosphino-férocène
ee	: Excès énantiomérique
EE	: Ethoxy Ethyl

Et	: Ethyle
EtOH	: Ethanol
FABS	: Spectrométrie de masse par bombardement d'atomes rapides
GP	: Groupement protecteur
HETLOC	: Heteronuclear correlation
HREIMS	: Spectrométrie de masse haute résolution par impact électronique
Imid	: Imidazole
<i>i</i> Pr	: <i>Iso</i> -propyle
KHMDS	: Hexaméthylidisilylamidure de potassium
LAH	: Hydrure d'aluminium lithium
LDA	: Diisopropylanidure de lithium
LG	: Groupement partant
LiHMDS	: Hexaméthylidisilylamidure de lithium
Me	: Méthyle
MeOH	: Méthanol
MIDA	Ester <i>N</i> -méthyl-imidoacétique boronique
MS	: Tamis moléculaire
MTBE	: Méthyl- <i>tert</i> -butyle éther
MTPA	: Acide 1-méthoxy-1-trifluorométhyl phényle acétique
NaHMDS	: Hexaméthylidisilylamidure de sodium
NIS	: <i>N</i> -iodo-succinimide
NMO	: <i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthyl-morpholine
NMP	: <i>N</i> -Méthylpyrrolidinone
NOESY	: Nuclear Overhauser Spectroscopy
Ns	: Nitrobenzène sulfonate (Nosy)
OAc	: Acétate
PE	: Ether de pétrole
Ph	: Phényle
Piv	: Pivalate
PMB	: <i>Para</i> -méthoxybenzyle
PPTS	: Pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonique
PTSA	: Acide para-toluènesulfonique
Pyr	: Pyridine
RCAM	: Métathèse d'alcyne cyclisante
rd	: Ratio diastéréoisomérique
RMN	: Résonance magnétique nucléaire



SAD	: Dihydroxylation asymétrique de Sharpless
TBAF	: Fluorure de tetrabutylammonium
TBAI	: Iodure de tetrabutylammonium
TBHP	: Tert-butylhydropéroxyde
TBS	: <i>Tert</i> -butyl-diméthylsilyl
<i>t</i> Bu	: <i>Tert</i> -butyle
TEMPO	: 2,2,6,6-tetramétylpiperidiny- <i>N</i> -oxy
TES	: Triéthylsilyl
Tf	: Trifluorométhanesulfonyle
TFP	: Tri- <i>ortho</i> -furylphosphine
THF	: Tetrahydrofurane
THP	: Tetrahydropyrane
TMS	: Triméthylsilyl
Ts	: Toluène sulfonate (Tosyl)



## ***Sommaire***

Chapitre 1 : Amphidinolides C, C2, C3 et F .....	- 5 -
1. Isolement et structure .....	- 6 -
2. Détermination des configurations absolues .....	- 7 -
Chapitre 2 : Etudes synthétiques des différents fragments des amphidinolides C et F. -	11 -
1. Etude de Roush .....	- 11 -
1.1. Fragment C11-C29 de l'amphidinolide F.....	- 11 -
1.2. Synthèse du fragment C1-C9.....	- 13 -
1.3. Synthèse alternative du fragment C1-C9 .....	- 14 -
2. Etude de Mohapatra .....	- 15 -
2.1. Synthèse du fragment C19-C34.....	- 15 -
2.2. Synthèse du fragment C1-C9.....	- 16 -
3. Etude de Spilling.....	- 17 -
3.1. Synthèse des fragments C18-C34/C29 des amphidinolides C et F .....	- 17 -
3.2. Synthèse du fragment C1-C9.....	- 19 -
4. Etude de Pagenkopf .....	- 20 -
4.1. Synthèse du fragment C18-C34.....	- 20 -
4.2. Synthèse du fragment C1-C9.....	- 23 -
5. Etude de Clark .....	- 24 -
5.1. Synthèse du fragment C1-C17.....	- 24 -
5.2. Synthèse du fragment C1-C17.....	- 28 -
6. Etude de Forsyth .....	- 30 -
6.1. Synthèse du fragment C15-C25.....	- 30 -
6.2. Synthèse du fragment C1-C14.....	- 32 -
7. Etude d'Armstrong .....	- 34 -

8. Etude de White .....	- 35 -
Chapitre 3 : Synthèse Totale des amphidinolides C et F.....	- 37 -
1. Synthèse totale de Carter .....	- 37 -
1.1. Etude préliminaire .....	- 37 -
1.2. Synthèse totale de l'amphidinolide F. ....	- 40 -
1.3. Synthèse totale de l'amphidinolide C.....	- 47 -
2. Synthèse totale de Fürstner .....	- 49 -
2.1. Synthèse des sous unités C1-C9 à C18-C29.....	- 50 -
Chapitre 4 : Présentation du projet .....	- 57 -
1. Précédents au laboratoire .....	- 57 -
2. Synthèse totale des amphidinolides C et F .....	- 59 -
2.1. Rétrosynthèse du macrocycle .....	- 59 -
2.2. Synthèse du fragment C1-C9.....	- 61 -
Chapitre 5 : Synthèse des fragments C10-C19 et C20-C29/C34. ....	- 63 -
1. Synthèse du fragment C10-C19.....	- 63 -
1.1. Rétrosynthèse générale .....	- 63 -
1.2. Epoxydation asymétrique des alcools allyliques de Sharpless .....	- 63 -
1.3. Préparation du fragment C10-C19.....	- 65 -
2. Synthèse du fragment C20-C29.....	- 71 -
2.1. Approche <i>via</i> des cétones propargyliques .....	- 71 -
2.2. Approche <i>via</i> des cétones diéniques .....	- 74 -
3. Vers la synthèse du fragment C20-C34 de l'amphidinolide C .....	- 83 -
3.1. Première approche vers le fragment C25-C34.....	- 83 -
3.2. Seconde approche vers le fragment C25-C34. ....	- 90 -
4. Assemblage des fragments .....	- 97 -
4.1. Couplage des unités C1-C9 et C10-C19.....	- 97 -
4.2. Couplage des unités C1-C19 et C20-C29.....	- 100 -

Chapitre 6 : Synthèse alternative à la C-glycosylation.....	- 103 -
1. Rétrosynthèse générale .....	- 103 -
2. Synthèse du fragment C10-C17.....	- 104 -
2.1. Rétrosynthèse générale .....	- 104 -
2.2. Synthèse du fragment C10-C17.....	- 105 -
3. Synthèse du fragment C18-C29.....	- 106 -
3.1. Rétrosynthèse générale .....	- 106 -
3.2. Synthèse du fragment C18-C29.....	- 107 -
4. Vers l'assemblage des fragments C10-C17 et C18-C29 .....	- 109 -
Chapitre 7 : Conclusion et perspectives .....	- 111 -
Bibliographie .....	- 115 -
Partie Expérimentale .....	- 121 -



## **- Partie Bibliographique-**

---





## Introduction

Les amphidinolides appartiennent à une large famille (35 membres à ce jour) de macrolactones isolées de dinoflagellés *Amphidinium* sp. vivant en symbiose avec des plathelminthes (ou vers plats) *Amphiscolops* sp. collectés au large de la baie d'Okinawa au Japon. Une grande partie de ces métabolites ont montré très tôt des activités antinéoplasiques *in vitro* de l'ordre du nanomolaire sur des lignées de lymphome murin (L1210) et de carcinome épidermoïde humain (KB).<sup>1</sup>

De part leurs structures originales, la faible abondance naturelle et les activités biologiques remarquables de ces métabolites, les amphidinolides ont rapidement suscité l'intérêt des chimistes de synthèse depuis une quinzaine d'année. Plusieurs membres de cette famille ont pu être synthétisés, dont certains sont présentés ci-dessous (Figure 1) :

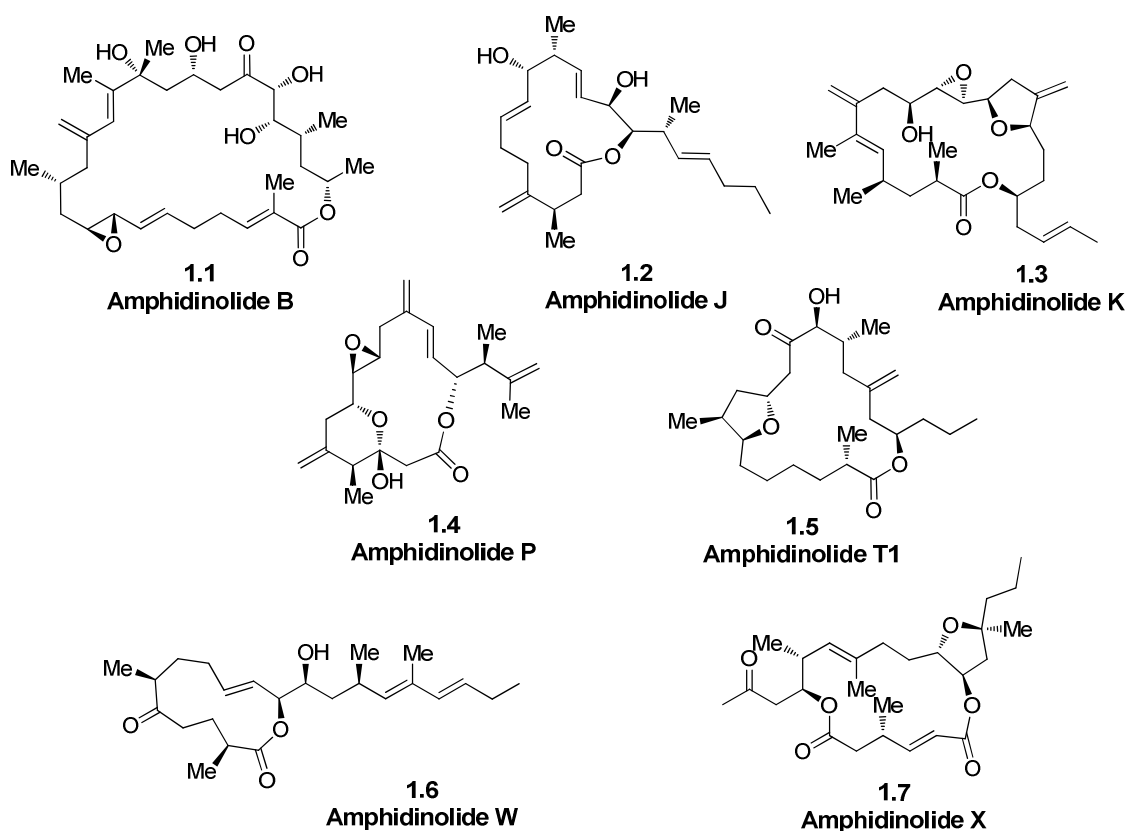


Figure 1 : Différents amphidinolides isolées d'*Amphidinium* sp.

<sup>1</sup> Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77-93 ; Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451-460.

Au vu de l'intérêt biologique important de ces molécules et du challenge synthétique de ces structures particulières, de nombreux groupes se sont lancés dans des programmes de synthèse totale de ces produits naturels. Ainsi certains membres de cette famille ont pu être synthétisés, permettant le développement de nombreuses méthodes de synthèse. (Tableau 1).

Amphidinolide	Isolement	Rendement d'extraction	IC <sub>50</sub> (µg/mL)		Synthèse totale
			L1210	KB	
B (1.1)	1987	0,001 %	0,00014	0,0042	2008, <sup>2</sup> 2009 <sup>3</sup>
J (1.2)	1993	0,006 %	2,7	3,9	1998, <sup>4</sup> 2008 <sup>5</sup>
K (1.3)	1993	0,00003 %	1,65	2,9	2001, <sup>6</sup> 2009 <sup>7</sup>
P (1.4)	1995	0,0002 %	1,6	5,8	2000, <sup>8</sup> 2005 <sup>9</sup>
T1 (1.5)	2000	0,005 %	18	> 20	2004, <sup>10</sup> 2013 <sup>11</sup>
W (1.6)	2002	0,009 %	3,9	> 10	2005 <sup>12</sup>
X (1.7)	2003	0,0004 %	0,6	7,5	2004, <sup>13</sup> 2008 <sup>14</sup>

Tableau 1 : Isolement et synthèse de différents amphidinolides.

Nous allons à présent nous intéresser au sous-groupe des amphidinolides C et F qui nous concernera tout au long de ce manuscrit.

<sup>2</sup> Lu, L.; Zhang, W.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7253-7255.

<sup>3</sup> Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Morency, L., *et al. Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3983-4010.

<sup>4</sup> Williams, D. R.; Kissel, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198-11199.

<sup>5</sup> Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4489-4492.

<sup>6</sup> Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.

<sup>7</sup> Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K., *et al. Angew. Chem. Int Ed.* **2009**, *48*, 2364-2366.

<sup>8</sup> Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945-948.

<sup>9</sup> Trost, B. M.; Papillon, J. P. N.; Nussbaumer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921-17937.

<sup>10</sup> Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 998-999.

<sup>11</sup> Clark, J. S.; Romiti, F. *Angew. Chem. Int Ed.* **2013**, *52*, 10072-10075.

<sup>12</sup> Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 1085-1093.

<sup>13</sup> Lepage, O.; Kattinig, E.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.

<sup>14</sup> Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191-5194.

## Chapitre 1 : Amphidinolides C, C2, C3 et F

Parmi les amphidinolides on distingue les amphidinolides C,<sup>15</sup> C2,<sup>16</sup> C3<sup>17</sup> et F<sup>18</sup> qui sont aussi isolés d'*Amphidinium* sp.. Ces molécules sont toutes apparentées du fait qu'elles partagent toutes le même squelette macrocyclique à 25 chaînons et comportent deux cycles THF. Elles se distinguent néanmoins entre elles par les groupements présents en C29, ces groupements étant soit un méthyle dans le cas de l'amphidinolide F ou bien un vinylcarbinol (amphidinolide C) pouvant être acétylé (amphidinolide C2) ou oxydé (amphidinolide C3). (Figure 2).

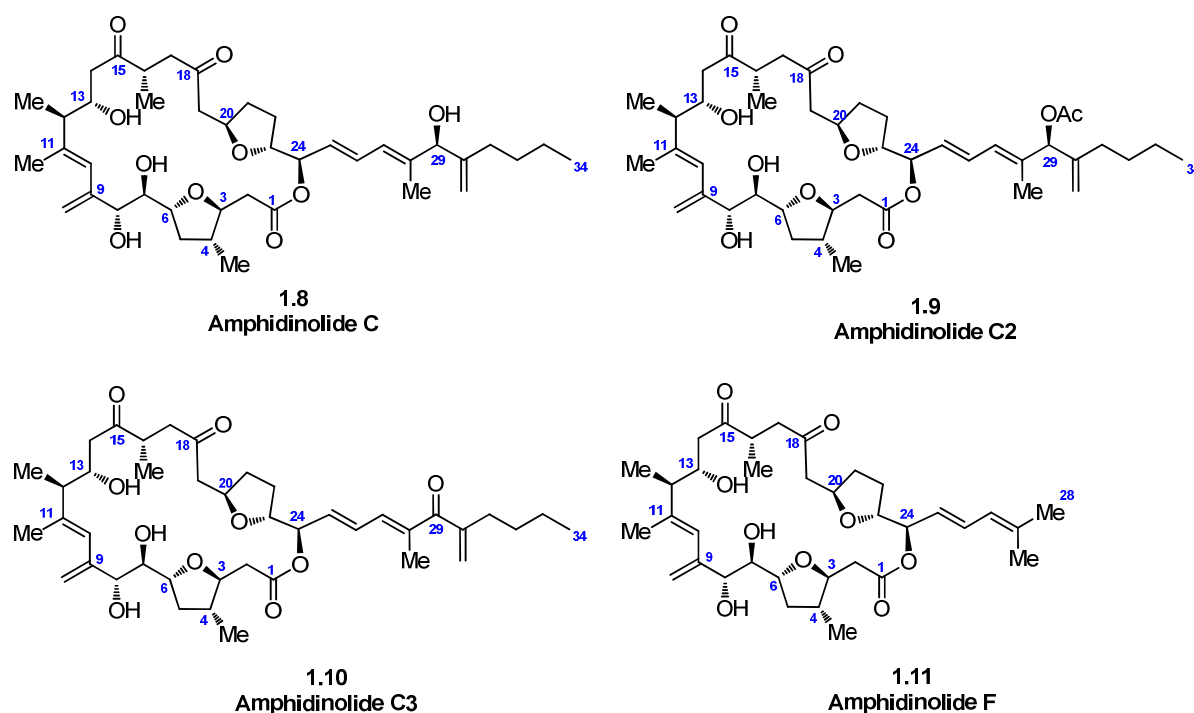


Figure 2 : Structure des amphidinolides C, C2, C3 et F.

<sup>15</sup> Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Walchli, M. R., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 490-494.

<sup>16</sup> Kubota, T.; Sakuma, Y.; Tsuda, M., *et al. Mar. Drugs* **2004**, *2*, 83-87.

<sup>17</sup> Kubota, T.; Suzuki, A.; Yamada, M., *et al. Heterocycles* **2010**, *82*, 333-338.

<sup>18</sup> Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Ishibashi, M., *et al. J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1259-1261.

De manière plus curieuse leur activité biologique semble directement reliée à la nature de cette chaîne latérale (Tableau 1). Cette dernière pourrait constituer un point de départ de diversification dans le cadre d'une étude de relation structure-activité.

Amphidinolide	Isolement	Rendement	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	
			L1210	KB
C ( <b>1.8</b> )	1988	0,0015 %	0,0058	0,0046
C2 ( <b>1.9</b> )	2004	0,00015 %	0,8	3,0
C3 ( <b>1.10</b> )	2010	0,00006 %	7,6	10
F ( <b>1.11</b> )	1991	0,0006 %	1,5	3,2

Tableau 2 : Activité biologique des amphidinolides C, C2, C3 et F.

## 1. Isolement et structure

L'équipe Kobayashi a collecté les dinoflagellés *Amphidinium* sp., présents de manière symbiotique à l'intérieur des vacuoles des plathelminthes (*Amphiscolops* sp.) dans la baie de Chatan, Okinawa, Japon. Les dinoflagellés (souche Y-56) ont ensuite été séparés de leur hôte symbiotique et mis en culture dans de l'eau de mer stérilisée (2 L) enrichie de sel de Provasoli. La composition de ce supplément de culture est la suivante : NaNO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>(OH)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•5,5H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub>•6H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>EDTA•2H<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>BO<sub>4</sub>, MnCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, vitamine B12, vitamine B1, D-biotine.

Les cultures ont été réalisées à 25°C, pH = 7,8 et sous cycle d'irradiation de lumière fluorescente pendant deux semaines. Les dinoflagellés ont ensuite été collectés par succion du surnageant du milieu de culture puis centrifugation. Par cette méthode chaque litre de culture a permis d'obtenir entre 0,3 et 0,5 g de cellule d'*Amphidinium* sp.

Cette opération a été répétée de manière à obtenir un lot de 375 g de cellules sèches (soit 1250 L de culture) qui a ensuite été extrait par un mélange toluène/méthanol. La purification de l'extrait aromatique par chromatographies sur gel de silice successives puis enfin par HPLC en phase inverse a permis d'isoler l'amphidinolide C (**1.8**) (6 mg, 0,0015%).

L'analyse de **1.8** par FABMS et HREIMS a permis d'obtenir la formule brute suivante : C<sub>41</sub>H<sub>62</sub>O<sub>10</sub>. Les analyses par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont mis en évidence la présence de deux cétones, un ester, cinq oléfines, douze méthynes parmi lesquels neuf portent un atome d'oxygène, douze méthylènes et six méthyles. La détermination structurale a été réalisée sur

le dérivé 7,8,13,28-tetraacétate de l'amphidinolide C, pour lequel des analyses RMN 2D (COSY, COSY RCT2, NOESY 2D et 1D) ont permis de remonter à la structure des fragments C2-C14, C16-C17 et C19-C34. Les fragments ont été rassemblés entre eux grâce à une analyse HMBC en utilisant les corrélations à longue distance des différents carbonyles pour permettre de construire le squelette de l'amphidinolide C (**1.8**).

La structure de l'amphidinolide F (**1.11**), parente de l'amphidinolide C, a été élucidée de manière équivalente.

## 2. Détermination des configurations absolues

La détermination de la configuration absolue du macrocycle a elle, été résolue en 2001<sup>19,20</sup> toujours par l'équipe de Kobayashi. Profitant d'un supplément d'amphidinolide C isolé à partir d'autres souches de dinoflagellés (Y-56, Y-59 et Y-71) les auteurs se sont attachés à déterminer la configuration relative des centres dans un premier temps puis absolue dans un second temps.

Même si la relation *anti* entre les protons H3-H6 et H20-H23 des deux cycles THF avait pu être déduite des expériences NOESY réalisées auparavant sur **1.8**, l'analyse des constantes de couplage du dérivé 7,8-*O*-isopropylidène de l'amphidinolide C (**1.12**) obtenues par Hetero Half-filtered TOCSY (HETLOC) a confirmé la relation *anti* entre les protons H12 et H13 ainsi qu'entre les protons H23 et H24.

Le composé (**1.12**) a ensuite été doublement estérifié par le chlorure de (*R*)-(-)- et (*S*)-(+)-2-methoxy-2-trifluorométhyl-2-phenylacetyl (MTPA) conduisant aux dérivés (**1.13a**) et (**1.13b**) respectivement, permettant d'en déduire la configuration absolue (*S*) aux centres C13 et C29 (Schéma 1).

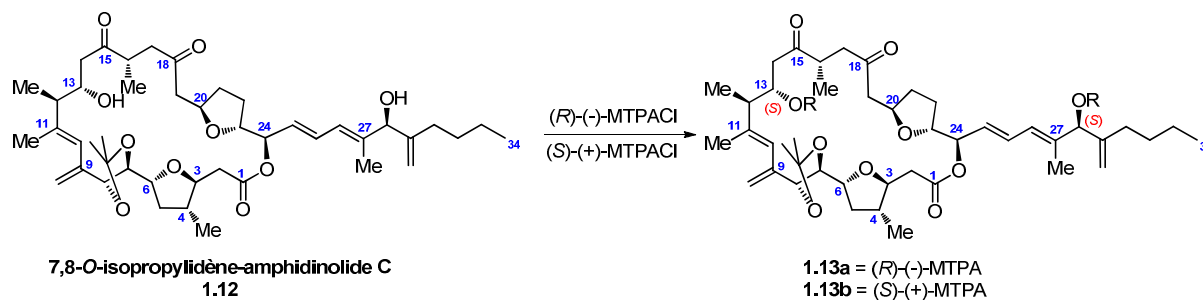


Schéma 1 : Préparation des dérivés (*R*)/(*S*)-MTPA **1.13a** et **1.13b**.

<sup>19</sup> Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1363-1366.

<sup>20</sup> Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1613-1625.

La configuration des centres C3, C4 et C6 a été extrapolée grâce à une méthode de Mosher modifiée. Cette dernière a été appliquée au composé (**1.14a**), obtenu en quatre étapes à partir de **1.8** et les composés **1.14a** et **1.14b** obtenus par synthèse à partir de l'acide D-glutamique. La comparaison des spectres  $^1\text{H}$  de **1.14a** synthétique et **1.14a** issus de **1.8** a permis de déduire les configurations (*S*), (*R*) et (*S*) aux centres C3, C4 et C6 respectivement (Schéma 2).

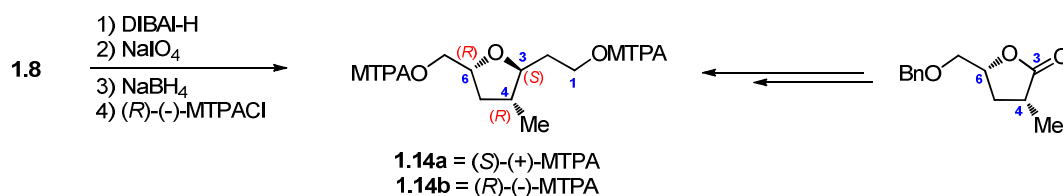


Schéma 2 : Synthèse des dérivés (*S*),(*R*)-MTPA **1.14a** et **1.14b**.

Enfin la méthode de Mosher appliquée aux dérivés **1.15a** et **1.15b** préparés à partir de la méthanolyse de **1.8** a permis d'élucider la configuration absolue des centres C7, C8 et C24 et de les attribuer comme (*S*), (*R*) et (*R*) respectivement.

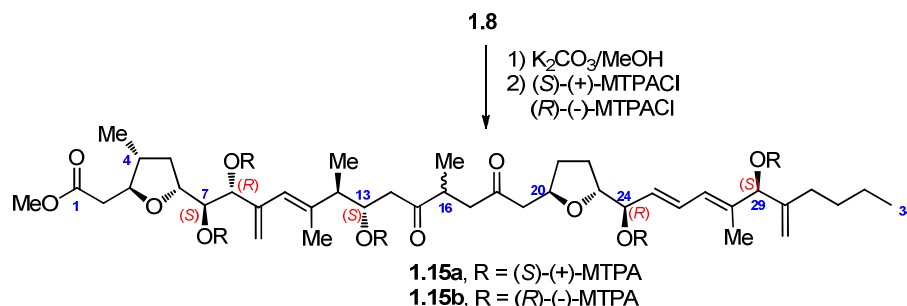


Schéma 3 : Préparation des dérivés (*R*), (*S*)-MTPA **1.15a** et **1.15b**.

Néanmoins la méthanolyse ayant conduit à une épimérisation au niveau du centre C16 une dernière expérience était nécessaire aux auteurs pour lever l'incertitude sur ce carbone asymétrique. En utilisant une séquence en trois étapes (Oxydation de Baeyer-Villiger, réduction et estérification) les auteurs sont parvenus à isoler le fragment C16-C18 (**1.16**). En comparant les données RMN  $^1\text{H}$  des dérivés (*R*)-MTPA **1.16a** et **1.16b** synthétiques, issus des 1,3-butanediols chiraux commerciaux, les auteurs ont pu attribuer la configuration absolue (*S*) du centre C16 (Schéma 4).

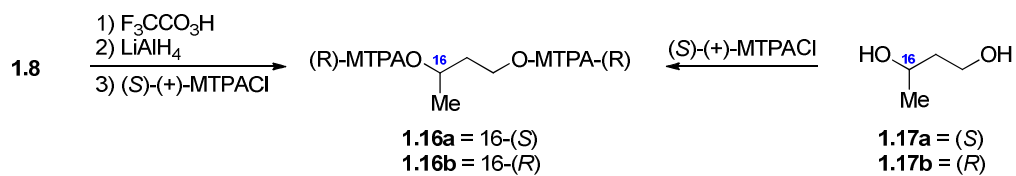


Schéma 4 : Préparation des dérivés (S), (R)-MTPA **1.16a** et **1.16b**.

Les configurations des centres asymétriques présents dans l'amphidinolide F ont été supposées identiques à celles présentes chez l'amphidinolide C. Cette hypothèse a finalement été validée par la synthèse totale de ce composé que nous discuterons dans le chapitre suivant.





## **Chapitre 2 : Etudes synthétiques des différents fragments des amphidinolides C et F.**

Au vu de la complexité de cette structure originale et de l'activité biologique prometteuse des amphidinolides C et F de nombreux groupes de synthèse se sont intéressés à ces molécules. L'engouement pour ces structures a donné naissance à une importante littérature sur ces molécules dont les principaux défis ont été la création efficace des deux motifs THF, ainsi que la formation sélective des motifs diéniques. Les efforts des différents groupes ont permis, entre autre, de développer de nouveaux outils pour la formation de ces structures. Les différentes approches synthétiques publiées sur les squelettes en question seront détaillées dans la partie suivante en insistant sur les réactions clés. Un regroupement par équipe de recherche sera d'abord privilégié et l'ordre de présentation de ces équipes tiendra compte de la chronologie.

Il est important de noter qu'au début de cette thèse aucune synthèse totale de ces produits naturels n'était rapportée dans la littérature. De plus, les équipes de recherche impliquées à cette époque dans la synthèse de ces produits naturels n'étaient qu'au nombre de six comprenant note laboratoire. Notre contribution à ces travaux sera discutée dans un autre chapitre.

### **1. Etude de Roush**

#### **1.1. Fragment C11-C29 de l'amphidinolide F**

En 2004, l'équipe de William Roush publie la synthèse du fragment C11-C29 de l'amphidinolide F.<sup>21</sup> Leur approche repose sur la formation du cycle THF par une méthodologie d'annulation [3+2] stéréosélective développée dans leur laboratoire.

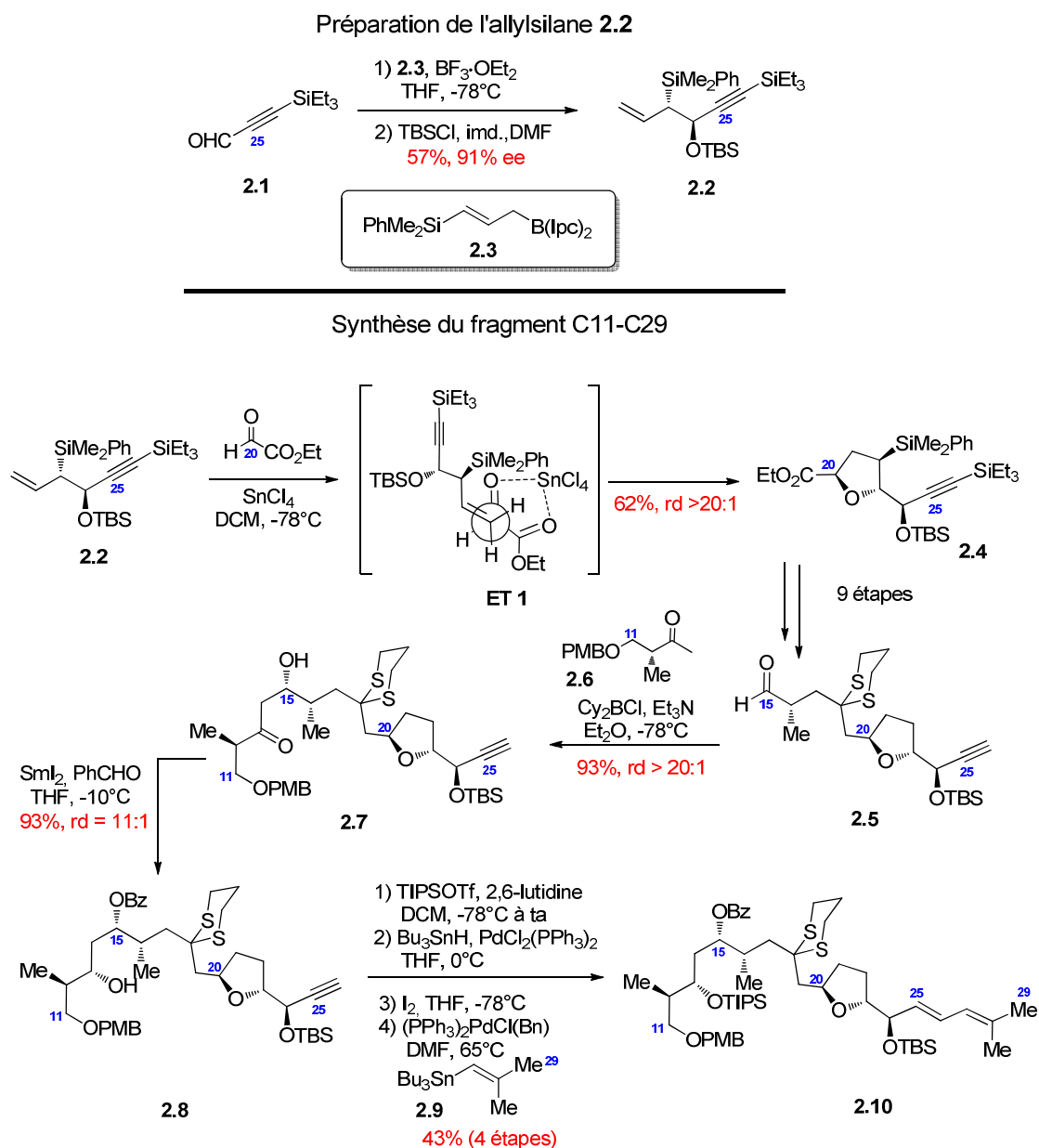
L'allylsilane chiral **2.2** a été préparé par silylallylboration de l'aldéhyde **2.1** par le réactif **2.3**.<sup>22</sup> L'allylsilane **2.2** a ensuite été mis en réaction d'annulation [3+2] avec le glyoxylate d'éthyle pour fournir le 2,5-*trans* THF **2.4** avec une excellente diastéréosélectivité *via* un état de transition *syn-synclinal* (ET 1). Le fragment **2.4** a ensuite été homologué par une séquence Umpolung, en utilisant le 1,3 dithiane, pour obtenir **2.5**. Le centre en C15 a été incorporé par une réaction d'aldolisation avec l'énolate de bore de la méthyle cétone **2.6** pour

---

<sup>21</sup> Shotwell, J. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3865-3868.

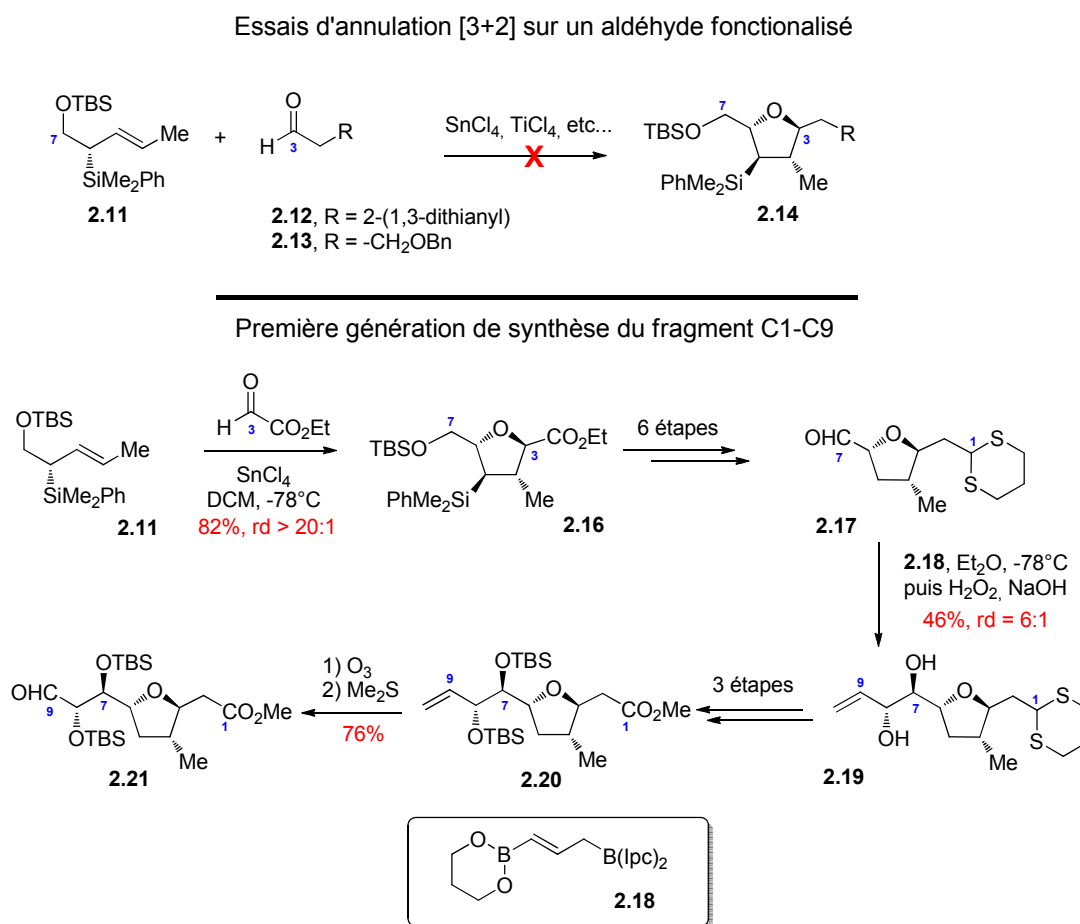
<sup>22</sup> Roush, W. R.; Pinchuk, A. N.; Micalizio, G. C. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 9413-9417.

donner **2.7** avec une excellente diastéréosélectivité (> 20:1). Par la suite, l'information stéréochimique en C15 a été transférée en C13 *via* une réduction de Evans-Tishchenko pour fournir le 1,3-*anti*-hydroxybenzoate **2.8** avec une bonne diastéréosélectivité (11:1). Finalement, la fonctionnalisation de la triple liaison en C25 suivie d'un couplage de Stille avec le vinylstannane **2.9** a permis d'obtenir le fragment C11-C29 (**2.10**) de l'amphidinolide F (Schéma 5).



## 1.2. Synthèse du fragment C1-C9

En 2008, Roush *et al.* publient leur synthèse du fragment C1-C9.<sup>23</sup> Les auteurs ont de nouveau envisagé la formation du cycle THF par leur méthodologie d'annulation [3+2] d'aldéhydes. Malgré des échecs pour former le 2,5-*trans*-THF **2.14** par réaction entre l'allylsilane **2.11** et les aldéhydes **2.12** et **2.13** dans de nombreuses conditions, les auteurs ont néanmoins formé le 2,5-*trans*-THF **2.16** en faisant réagir l'allylsilane **2.11** et le glyoxylate d'éthyle. Ce composé a ensuite été homologué en l'aldéhyde **2.17**. Une réaction de Brown-Narla<sup>24</sup> a été appliquée à cet aldéhyde pour fournir le diol **2.19** avec une sélectivité modeste (rd = 6 :1). Après fonctionnalisation et coupure oxydante de l'oléfine terminale le fragment C1-C9 (**2.21**) a pu être obtenu avec un rendement global de 7% au bout de 17 étapes incluant la préparation de **2.11** (Schéma 6).



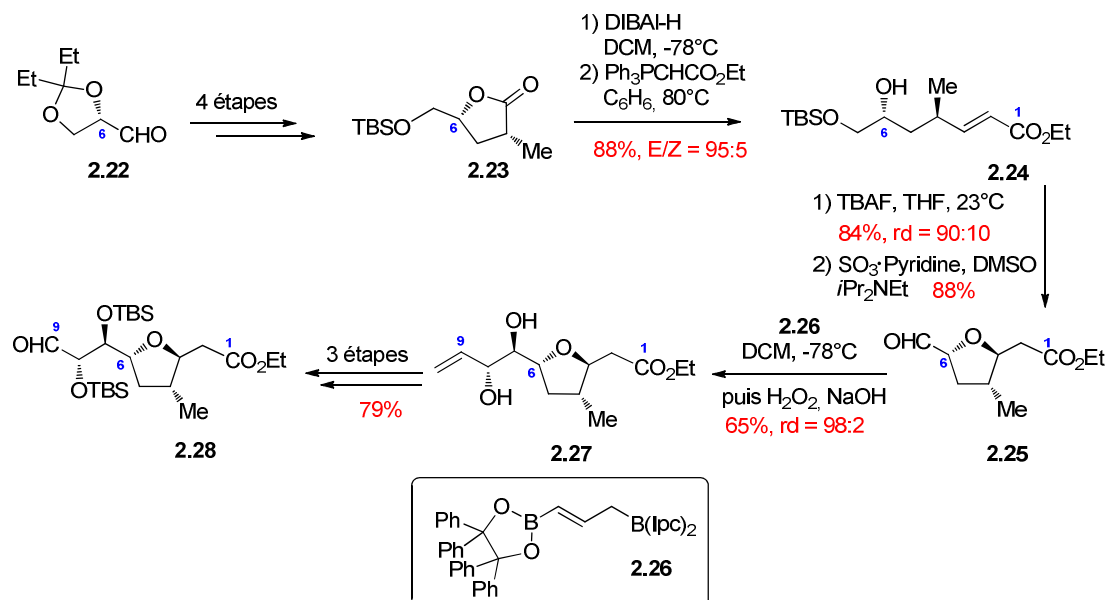
<sup>23</sup> Bates, R. H.; Shotwell, J. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4343-4346.

<sup>24</sup> Brown, H. C.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686-4687.

### 1.3. Synthèse alternative du fragment C1-C9

Devant la longueur de la séquence réactionnelle pour un synthon de cette taille, notamment imputable à l'homologation de l'ester présent dans **2.16** (7 étapes), les auteurs se sont tournés vers une alternative plus efficace et plus compatible à leur projet de synthèse totale. Cette deuxième génération de synthèse repose sur une fermeture du cycle THF par une réaction d'oxo-Michael.

L'aldéhyde **2.22** a été fonctionnalisé en  $\gamma$ -butyrolactone **2.23** en quatre étapes. Une réaction de Wittig sur le lactol issu de **2.23** a permis d'obtenir le précurseur de cyclisation **2.24**. Une réaction de cyclisation cinétique en présence de TBAF a conduit au 2,5-*trans*-THF correspondant avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 90:10). Des expériences d'équilibration réalisées sur l'isomère 2,5-*cis* n'ont pas permis d'obtenir le 2,5-*trans*-THF invoquant un contrôle cinétique de cette cyclisation. Ce THF a ensuite été oxydé par une réaction de Parikh-Doering formant **2.25**. L'aldéhyde **2.25** a été engagé dans une réaction de Brown-Narla en utilisant, cette fois, le borylborane **2.26** permettant un meilleur rendement et une meilleure sélectivité que le borylborane **2.18** sur la formation du diol **2.27**.<sup>25</sup> Une séquence similaire à celle présentée ci-dessus a permis d'aboutir au fragment C1-C9 de l'amphidinolide C et F (**2.28**) avec un rendement global de 21 % sur 11 étapes (Schéma 7).



## 2. Etude de Mohapatra

## 2.1. Synthèse du fragment C19-C34

En 2007 l'équipe de Debendra Mohapatra publie la synthèse du fragment C19-C34 de l'amphidinolide C.<sup>26</sup> Leur approche repose sur la formation du cycle THF par réaction de métathèse d'oléfines cyclisante et une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) pour former la liaison C29-C30. La synthèse débute avec l'époxyde **2.29**, qui a été mis en réaction avec l'alcool allylique **2.30** pour conduire au précurseur **2.31**, fixant ainsi la relation *threo* entre C23 et C24. Après protection et exposition au catalyseur de Grubbs de seconde génération (Grubbs II), le dihydrofurane **2.32** a été obtenu. Le motif diénique a été installé par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde **2.33** et le phosphonate **2.34**. Une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi réalisée sur l'aldéhyde **2.36** a permis de préparer le fragment C19-C34 (**2.38**) sous forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères. Les auteurs ont ainsi achevé la synthèse de **2.38** ainsi que de son épimère en C29 avec un rendement global de 12% en dix étapes (Schéma 8).

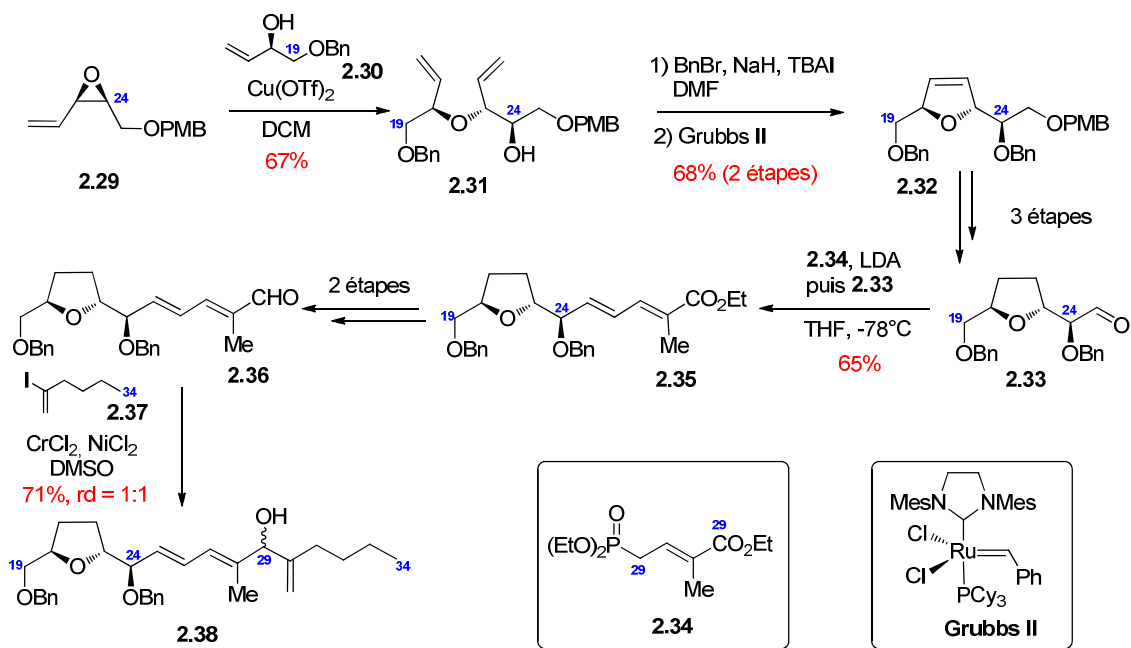


Schéma 8 : Synthèse du fragment C19-C34 par Mohapatra.

<sup>26</sup> Mohapatra, D. K.; Rahaman, H.; Chorghade, M. S., *et al. Synlett* **2007**, 4, 567-570.

## 2.2. Synthèse du fragment C1-C9

En 2009, le groupe de Mohapatra publie leur synthèse du fragment C1-C9 de l'amphidinolide C et F.<sup>27</sup> Leur approche se base sur la construction du cycle 2,5-*trans* THF par une réaction tandem de dihydroxylation asymétrique de Sharpless (SAD) puis cyclisation par S<sub>N</sub>2.

La (*S*)-5-hydroxymethyl butyrolactone **2.39** a été transformée en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2.40** en cinq étapes. Une réaction de dihydroxylation de Sharpless a ensuite été appliquée pour conduire, après cyclisation S<sub>N</sub>2 spontanée sur le mésylate en C6, au THF **2.41** sous forme d'un seul et unique diastéréoisomère. Une longue séquence de fonctionnalisation incluant une déoxygénation de Barton, une homologation par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons et une époxydation asymétrique de Sharpless a permis de préparer l'époxyde **2.42**. Une ouverture régiosélective de l'époxyde par l'alcool benzylique suivie d'une protection sous forme de PMB a donné **2.43**. L'oléfine a enfin été convertie en méthylcétone **2.44** par une oxydation de Wacker modifiée<sup>28</sup> pour donner le fragment C1-C9 (**2.44**) des amphidinolides C et F. Ce fragment a été obtenu avec un rendement global de 14% sur vingt étapes (Schéma 9).

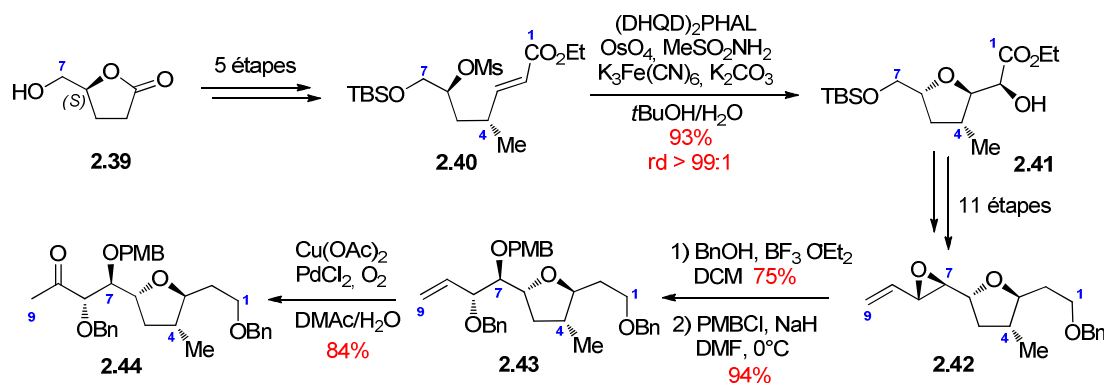


Schéma 9 : Synthèse du fragment C1-C9 par Mohapatra.

Aucune autre avancée vers la synthèse des amphidinolides C et F n'a été rapportée à ce jour par ce groupe.

<sup>27</sup> Mohapatra, D. K.; Dasari, P.; Rahaman, H., *et al. Tet. Lett.* **2009**, 50, 6276-6279.

<sup>28</sup> Smith, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tet. Lett.* **1998**, 39, 8765-8768.

### 3. Etude de Spilling

#### 3.1. Synthèse des fragments C18-C34/C29 des amphidinolides C et F

En 2010 le groupe de Christopher Spilling publie la synthèse des fragments C18-C34 et C18-C29 des amphidinolides C et F.<sup>29</sup> Leur approche repose sur la formation du cycle 2,5-*trans* THF par une méthodologie de cyclisation pallado-catalysée sur un carbonate phosphonoallylique développée dans leur laboratoire.<sup>30</sup>

La synthèse débute par une métathèse croisée entre l'oléfine **2.45** et le carbonate **2.46** pour fournir le précurseur de cyclisation **2.47** sous forme d'un mélange de stéréoisomères (*E/Z* > 9:1). L'exposition de **2.47** avec du palladium (0) a permis d'obtenir le THF **2.48** avec une bonne diastéréosélectivité (rd > 11:1). L'oxydation du motif vinylphosphonate en  $\beta$ -cetophosphonate **2.50** a été réalisée par une séquence en deux étapes d'hydroboration/oxydation, l'oxydation directe dans les conditions de Wacker n'ayant pas conduit au produit d'oxydation **2.50**. L'intermédiaire commun **2.50** a été engagé dans une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec l'aldéhyde **2.51** pour former **2.53**. Une réduction par le L-selectride permet d'obtenir le fragment C18-C29 de l'amphidinolide F (**2.55**) sous forme d'un seul diastéréoisomère (rd > 20:1) (Schéma 10).

<sup>29</sup> Roy, S.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5326-5329.

<sup>30</sup> He, A.; Sutivisedsak, N.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3124-3127.

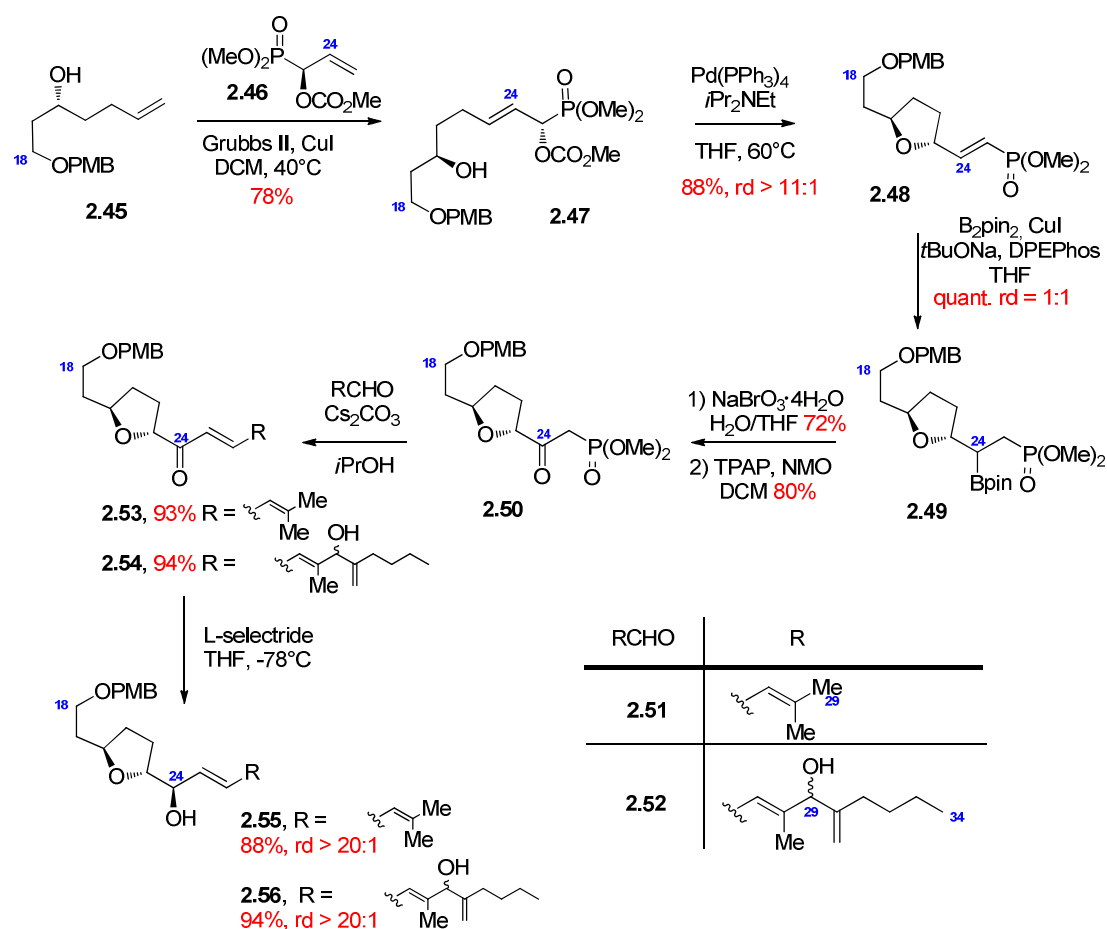


Schéma 10 : Synthèse du fragment C18-C34/29 par Spilling.

De manière analogue le  $\beta$ -cetophosphonate **2.50** a été mis en réaction avec l'aldéhyde **2.52** (préparé par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi) pour conduire après oléfination et réduction au fragment C18-C34 de l'amphidinolide C (**2.56**) sous forme d'un mélange (1:1) d'épimère en C29 (Schéma 10).



### 3.2. Synthèse du fragment C1-C9

Toujours en 2010, le groupe de Spilling publie cette fois la synthèse du fragment C1-C9 des amphidinolides C et F.<sup>31</sup> Les auteurs ont choisi d'utiliser une homoallylation de Tamaru pour fixer la stéréochimie relative des centres C4 et C6 et de construire le cycle 2,5-*trans* THF par une réaction d'oxo-Michael.

Le lactol **2.58** a été exposé à de l'isoprène en présence de nickel (II) et de triéthylborane pour fournir un mélange de diastéréoisomères en proportion 1:6 pour le diastéréoisomère d'intérêt (**2.60**). Une métathèse croisée avec l'acrylate d'éthyle a fourni le précurseur de cyclisation **2.61**. Une réaction d'oxo Michael en présence de DBU a donné le fragment C1-C9 (**2.63**) accompagné de son isomère **2.62** issu d'une migration du groupement silylé (Schéma 11).

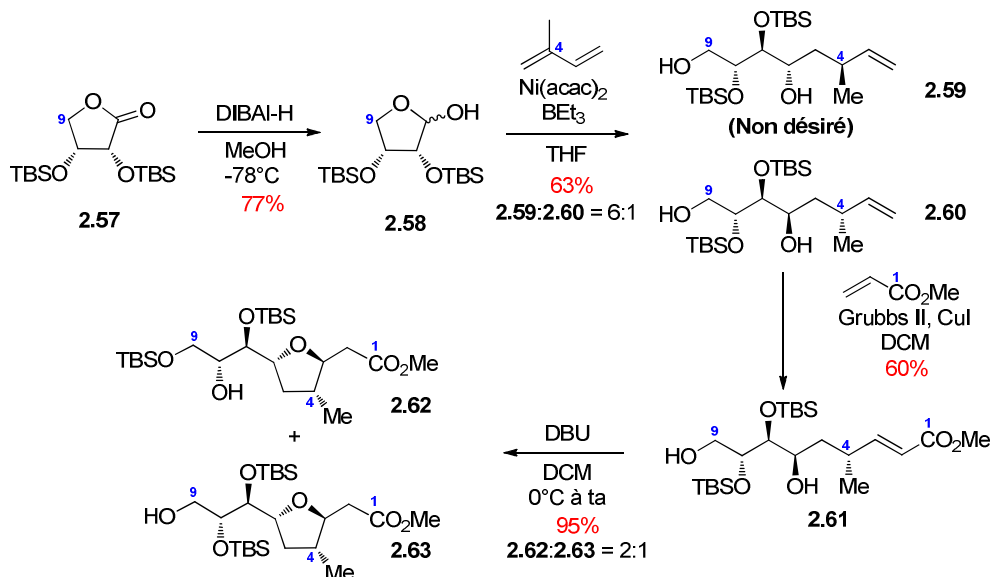


Schéma 11 : Synthèse du fragment C18-C34/29 par Spilling.

Aucune autre communication vers la synthèse de ces produits naturels n'a été rapportée à ce jour par cette équipe.

<sup>31</sup> Paudyal, M. P.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2954-2957.

## 4. Etude de Pagenkopf

### 4.1. Synthèse du fragment C18-C34

En 2011, l'équipe de Brian Pagenkopf publie leur étude sur la synthèse du fragment C18-C34 de l'amphidinolide C.<sup>32</sup> Les auteurs se sont basés sur une cyclisation oxydative de Mukaiyama pour former la motif 2,5-*trans* THF. En effet, en 1990 Mukaiyama *et. al.* rapportent pour la première fois une réaction de cyclisation oxydative de pentenols en présence de cobalt (II) pour préparer des motifs 2,5-hydroxyméthyl-THF.<sup>33</sup> De plus, cette réaction présente une remarquable sélectivité pour la formation des 2,5-*trans* THF, qui peut être expliquée par le mécanisme suivant (Schéma 12).

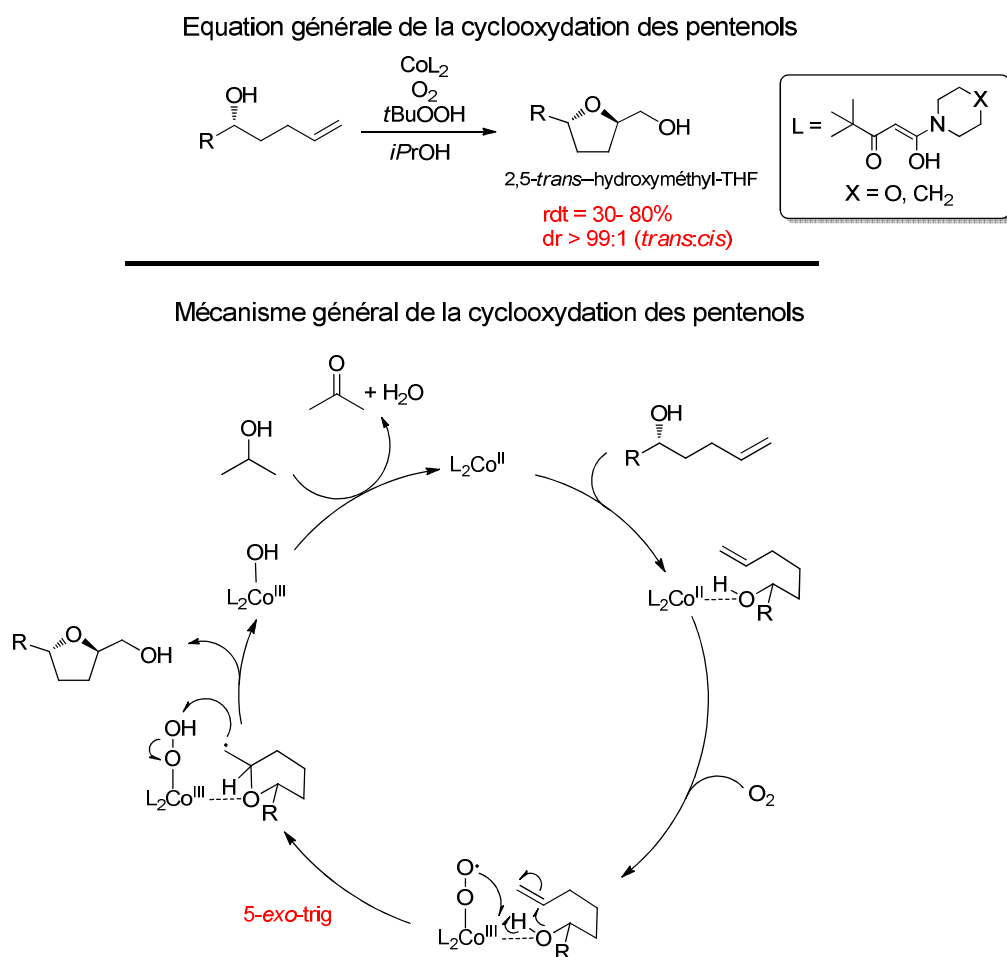


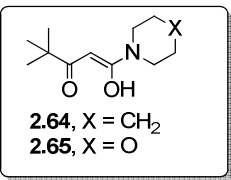
Schéma 12 : Equation et mécanisme de la cyclooxydation de Mukaiyama..

<sup>32</sup> Morra, N. A.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 572-575.

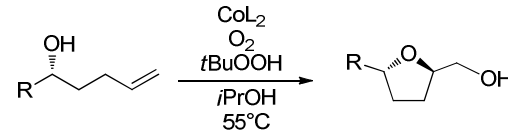
<sup>33</sup> Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1, 67-70.

Malgré le fort potentiel de cette réaction pour former de manière simple des substrats intéressants pour le chimiste de synthèse, cette transformation souffre de quelques faiblesses (formation de sous produits, rendements parfois faibles et difficultés de purification) limitant son application en synthèse.

Néanmoins en 2009, l'équipe de Pagenkopf, s'appuyant sur les études mécanistiques de Hartung,<sup>34</sup> développe un nouveau ligand pour cette transformation.<sup>35</sup> Ce ligand (**2.66**) permet non seulement d'améliorer l'efficacité de la réaction mais il permet aussi une purification plus facile des composés, en éliminant les résidus de catalyseurs sous forme de sels. Tout cela conduisant à de meilleurs rendements de manière générale.

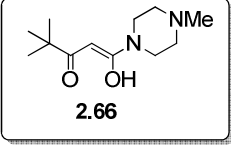


**2.64**, X = CH<sub>2</sub>  
**2.65**, X = O



rdt (%)

R =	L		
	<b>2.64</b>	<b>2.65</b>	<b>2.66</b>
BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	20	58	90
PMBO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	29	81	90
CH <sub>2</sub> =CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	46	57	95
(E)-Ph-CH=CH-	38	42	88



**2.66**

Ligand de Pagenkopf

Schéma 13 : Amélioration de Pagenkopf de la cyclooxygénation de Mukaiyama.

Cette amélioration en main, les auteurs se sont attachés à la préparation du fragment C18-C34 de l'amphidinolide C en utilisant cette méthode pour la formation du cycle 2,5-*trans*-THF.

<sup>34</sup> Menendez Perez, B.; Schuch, D.; Hartung, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3532-3541 ; Schuch, D.; Fries, P.; Dönges, M., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12918-12920.

<sup>35</sup> Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C., *et al. Org. Lett.* **2009**, *11*, 5614-5617.

Le pentenol **2.67** a donc été oxydé dans les conditions de Mukaiyama en présence du catalyseur **2.66**, ainsi le 2,5-*trans* THF **2.68** a pu être obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (rd = 99 :1). Une oxydation de Swern a ensuite donné l'aldéhyde **2.69**.

Par ailleurs, l'aldéhyde **2.70** a été exposé à une séquence d'addition/oxydation suivie d'une réduction diastéréosélective en présence du réactif de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) pour contrôler le centre en C29. Le méthyle présent sur le carbone C28 a été incorporé par une réaction d'addition 1,4 sur le propiolate **2.72**. L'acétylure lithié dérivé de **2.74** a ensuite été additionné sur l'aldéhyde **2.69** dans le MTBE à  $-90^{\circ}\text{C}$ , fournissant ainsi le produit de couplage **2.75** ayant la mauvaise configuration en C24. Une réaction de Mitsunobu suivie par un traitement au Red-Al a délivré le fragment C18-C34 (**2.77**) portant la bonne configuration en C24. Ce synthon a été préparé en 11 étapes avec un rendement global de 22% (Schéma 14).

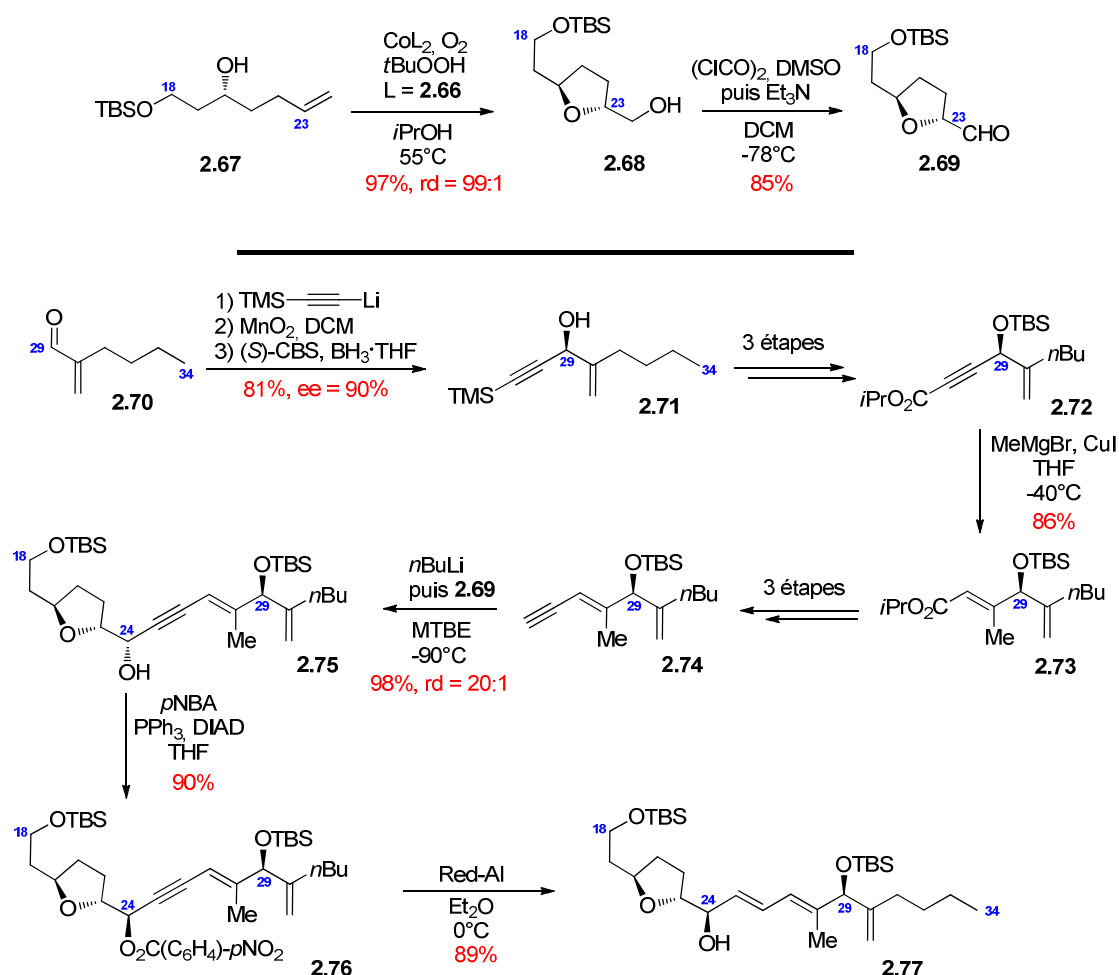


Schéma 14 : Synthèse du fragment C18-C34 par Pagenkopf.

## 4.2. Synthèse du fragment C1-C9

En 2013, le groupe de Pagenkopf publie leur étude sur la préparation du fragment C1-C9.<sup>36</sup> Là encore les auteurs cherchent à tirer profit de leur amélioration de la réaction de Mukaiyama pour préparer le 2,5-*trans* THF présent dans ce fragment.

Même si l'intermédiaire **2.79** a pu être obtenu rapidement en utilisant la réaction de Mukaiyama les auteurs ne sont pas parvenus à homologuer le carbone en C2. Une stratégie légèrement différente a donc été mise en place. Le pentenol **2.80** a été homologué en sept étapes pour donner le composé **2.81**, qui a ensuite été oxydé pour donner le 2,5-*trans* THF **2.82**. Une séquence de fonctionnalisation de la position 7 a conduit à **2.83** qui a été lui-même transformé en l'alcyne **2.84**. Enfin une réaction d'hydrostannylation régiosélective a permis d'obtenir le fragment C1-C9 (**2.85**) au bout de 25 étapes avec un rendement global de 10% (Schéma 15).

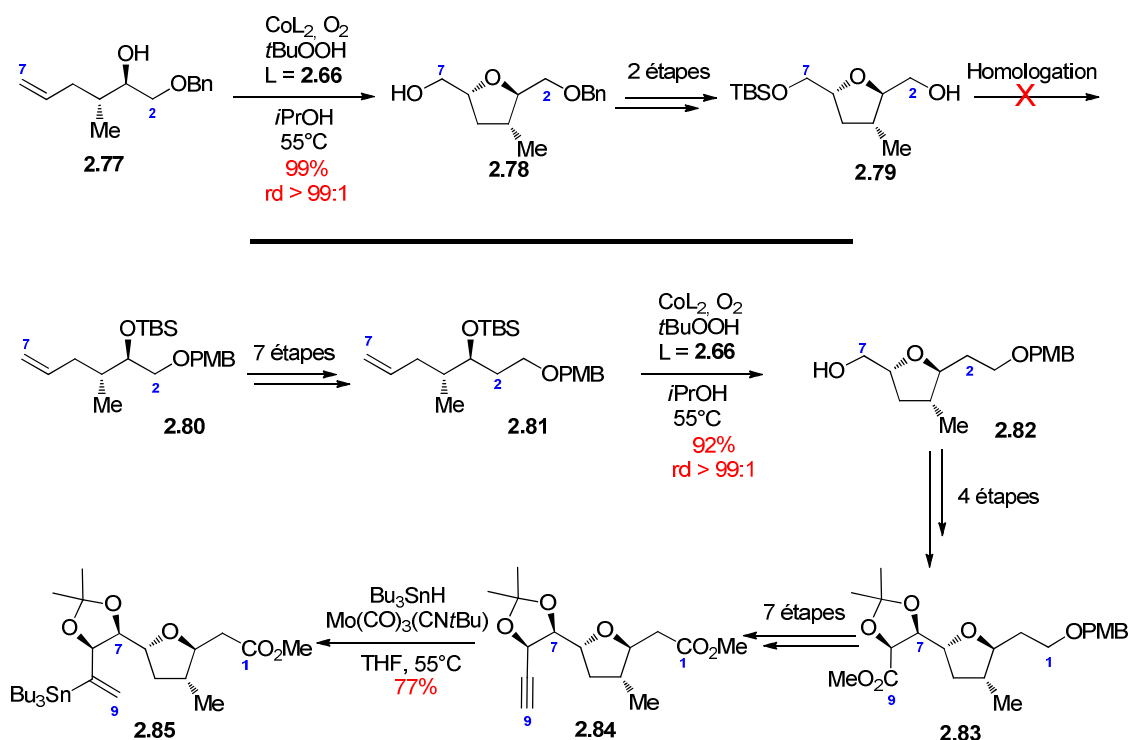


Schéma 15 : Synthèse du fragment C1-C9 par Pagenkopf.

A ce jour aucun autre progrès sur ces molécules n'a été rapporté par les auteurs.

<sup>36</sup> Morra, N. A.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8632-8644.

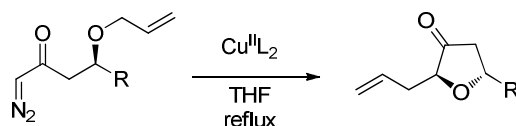
## 5. Etude de Clark

En 2013, l'équipe de Stephen Clark publie de manière successive leur étude sur la synthèse des amphidinolides C et F.<sup>37,38</sup> Cette étude se décompose en deux parties : les fragments C1-C17 et C18-C34/C18-C29 pour les amphidinolides C et F respectivement.

### 5.1. Synthèse du fragment C1-C17

Afin de construire les motifs 2,5-*trans* THF de ces deux fragments, les auteurs se sont proposés d'utiliser un intermédiaire commun : la dihydrofuranone **2.89** qui sera ensuite fonctionnalisée vers les motifs THF désirés. Cet intermédiaire commun a pu être préparé de manière efficace et diastéréosélective en utilisant une réaction de réarrangement d'oxonium promu par des carbénoïdes (Schéma 16).<sup>39,40</sup>

Equation générale de la formation des 2,5-*trans* dihydrofuranones



Mécanisme général de la formation des 2,5-*trans* dihydrofuranone

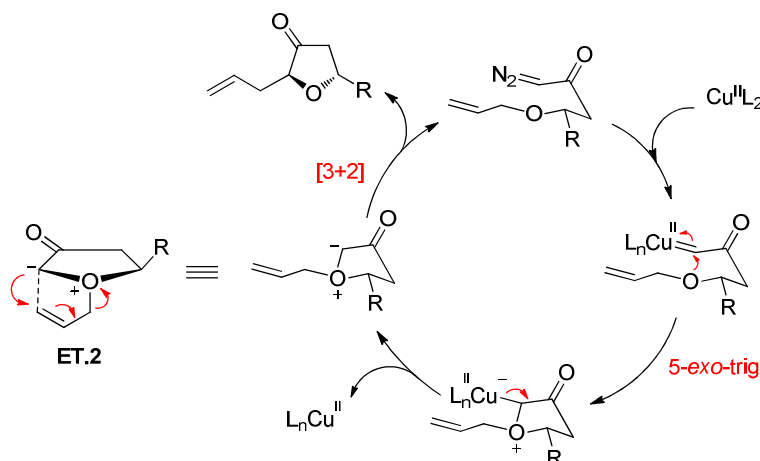


Schéma 16 : Equation et mécanisme général de la formation des 2,5-*trans* dihydrofuranone.

La cyclisation de l'alcool sur le carbène de cuivre selon un mode 5-*exo-trig* permet de former le cycle THF. Un réarrangement [3+2] de l'oxonium intermédiaire permet de

<sup>37</sup> Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1460-1463.

<sup>38</sup> Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1464-1467.

<sup>39</sup> Clark, J. S.; Whitlock, G.; Jiang, S., *et al.* *Chem. Commun.* **2003**, 2578-2579.

<sup>40</sup> Clark, J. S.; Fessard, T. C.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1773-1776.

transposer le motif allyl en position 2 de la dihydrofuranone de manière diastérosélective *via* un état de transition du type **ET.2**.

Le précurseur de cyclisation a été préparé en six étapes à partir du D-malate de méthyle et a ensuite été exposé à  $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{acac})_2$  au reflux du THF pour conduire à la 2,5-*trans* dihydrofuranone **2.89**, intermédiaire commun de la synthèse de Clark sous forme d'un seul isomère (Schéma 17).

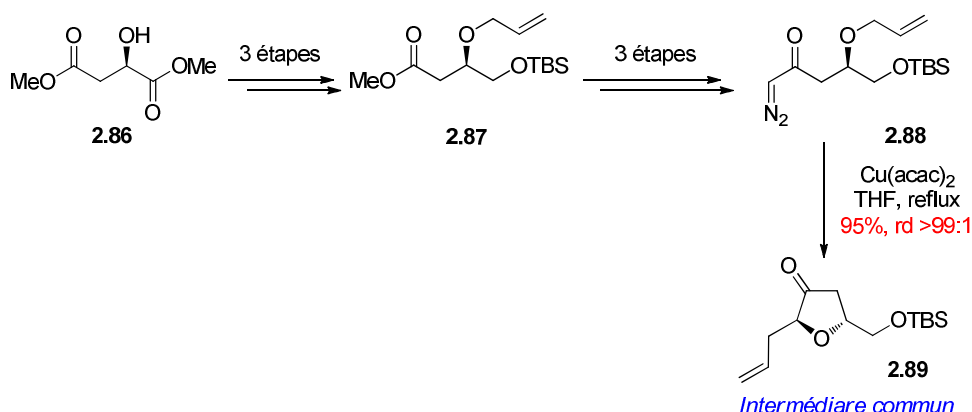


Schéma 17 : Synthèse du précurseur commun **2.89**.

Cet intermédiaire a tout d'abord été utilisé pour préparer les fragments C18/C34 et C18-C29 des amphidinolides C et F. La dihydrofuranone **2.89** a été convertie en THF **2.90** en utilisant une désoxygénation de Barton-McCombie. Une séquence de fonctionnalisation a permis d'obtenir l'aldéhyde **2.91**. Ce dernier a été transformé en alcool propargylique **2.92** par addition de l'acétylure de lithium du triméthylsilylacétylène suivie d'une méthanolyse. Il est à noter que divers protocoles d'addition d'acétylures ont été inspectés sans obtenir de sélectivité pour **2.92a** (**2.92a**/**2.92b** = 1.5:1), contrairement à ce qui a été observé avec l'addition de l'acétylure issu de **2.74** sur un aldéhyde similaire conduisant à une addition stéréosélective (rd = 20:1). De plus des essais de réduction diastérosélective ont été réalisés sur la cétone correspondante sans conduire à plus de sélectivité pour **2.92a** (Schéma 18).

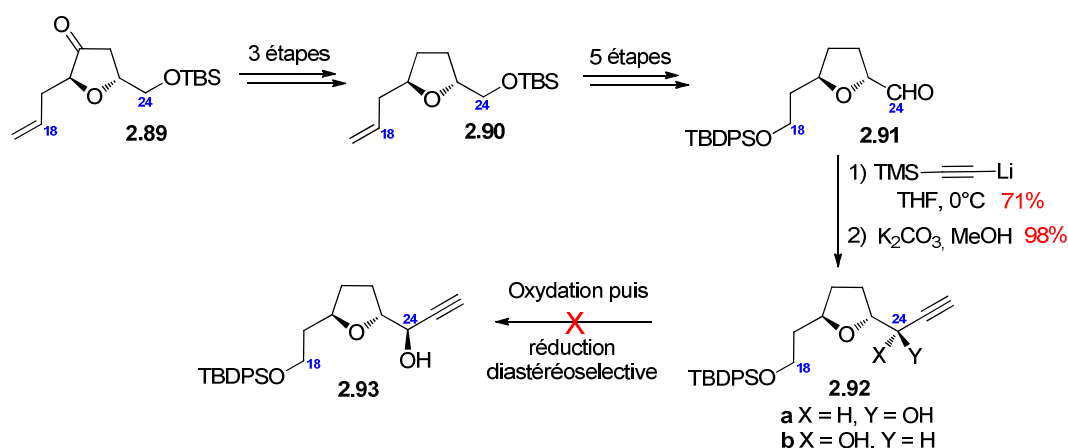


Schéma 18 : Synthèse de l'alcyne **2.93**.

Le couplage à l'alcyne **2.92** étant prévu à l'aide d'un couplage de Sonogashira, les auteurs se sont concentrés sur la préparation de l'iodure vinylique correspondant. Pour cela l'aldéhyde **2.94** a été exposé au triméthylsilylacétylure de magnésium pour former **2.95**. Une résolution cinétique par la méthode de Sharpless a permis d'obtenir l'alcool **2.96** avec un excès énantiomérique de 98%. Après conversion de **2.95** en **2.96** ce dernier a été engagé dans une réaction de carboalumination de Negishi pour former l'iodure vinylique **2.98** (Schéma 19).

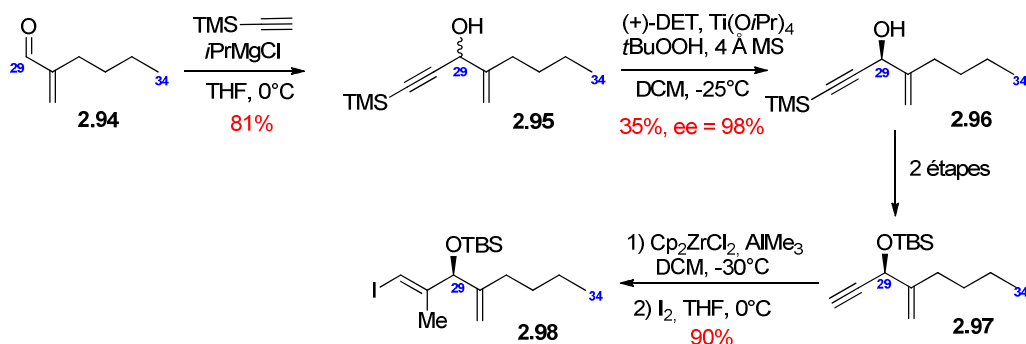


Schéma 19 : Synthèse de l'iodure vinylique **2.98**.

Les deux sous-fragments **2.92** et **2.98** ont été réunis par un couplage de Sonogashira conduisant à **2.99** sous forme de deux diastéréoisomères. La triple liaison a ensuite été réduite en utilisant le Red-Al. Le mélange d'alcools obtenu a été oxydé par le périododine de Dess-Martin (DMP). Le centre en C24 a finalement été installé par une réduction diastéréosélective en utilisant les conditions de Luche pour obtenir le fragment C18-C34 de l'amphidinolide C (**2.100**) sous forme d'un seul isomère (Schéma 20).



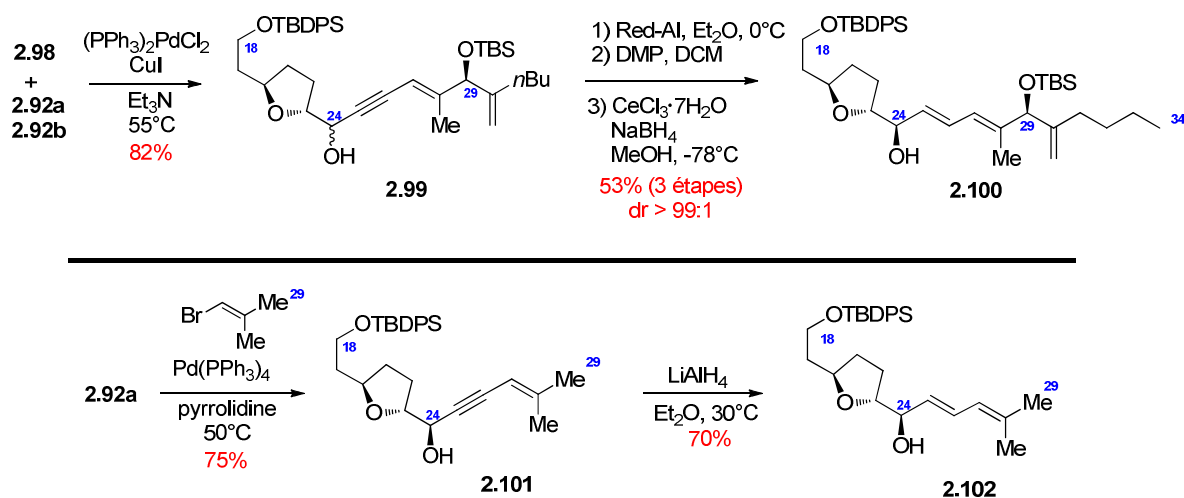


Schéma 20 : Synthèse des fragments C18-C34 et C18-C29 par Clark.

De manière analogue les auteurs ont préparé le fragment C18-C29 de l'amphidinolide F. L'alkyne **2.92a** a été isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère en utilisant une complexation avec le dicobalt octacarbonyle pour permettre une séparation par chromatographie. Cet alkyne a été mis en réaction avec le 1-bromo-2-méthylpropène dans une version sans cuivre du couplage de Sonogashira permettant d'obtenir **2.101**. La triple liaison a ensuite été réduite par l'hydrure d'aluminium lithium pour donner le fragment C18/C29 de l'amphidinolide F (**2.102**) (Schéma 20).

## 5.2. Synthèse du fragment C1-C17

Dans la synthèse du fragment C1-C17 les auteurs entendent utiliser là encore la dihydrofuranone **2.89** comme précurseur du cycle 2,5-*trans* THF. Leur approche se base également sur une addition diastéréosélective d'un diénymétal sur l'aldéhyde **2.107** pour fixer le centre en C8. Nous allons donc voir la préparation de ces deux sous-unités.

Dans un premier temps, la furanone **2.89** a été fonctionnalisée pour obtenir le THF **2.103**. L'*exo*-méthylène en position 4 a ensuite été réduit de façon diastéréosélective en utilisant le catalyseur de Crabtree permettant de fixer le centre en C4. L'intermédiaire **2.104** a été converti en vinylcétone **2.105** en 6 étapes. Cette dernière a immédiatement été réduite de façon diastéréosélective dans les conditions de Luche pour fixer le centre en C7. L'alcool allylique **2.106** a été transformé en aldéhyde **2.107** en 3 étapes (Schéma 21).

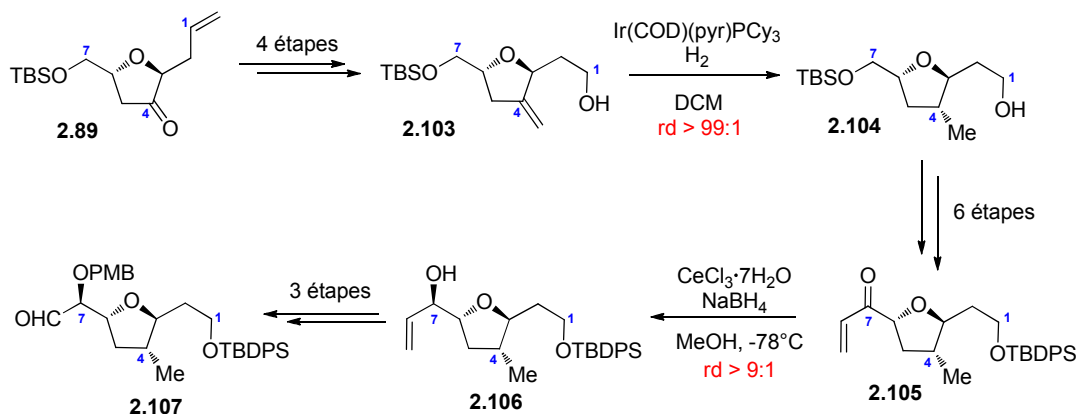


Schéma 21 : Synthèse de l'aldéhyde **2.107**.

Dans un second temps le sous-fragment C9-C17 a été préparé en utilisant une réaction d'aldolisation de Patterson. La séquence débute avec la méthylation diastéréosélective de l'ester **2.108** pour conduire à **2.109** avec une bonne diastéréosélectivité (rd >10:1). Le composé **2.109** a ensuite été transformé en méthyl-cétone **2.110** via l'addition du méthyle magnésien sur un amide de Weinreb. Cette dernière a été engagée dans une réaction d'aldolisation de Patterson avec l'aldéhyde **2.111**, dérivé de l'ester de Roche, permettant de fixer les centres en C12, C15 et C16. Une réduction *anti* de l'aldol a permis de fixer le centre en C13. Une réaction d'oléfination entre la méthyl-cétone **2.113** et le phosphonate **2.114** a donné l'ényne **2.115** avec une très bonne sélectivité (*E/Z* > 15:1). L'hydrostannylation pallado-catalysée de l'ényne **2.115** a permis d'obtenir le stannane **2.116** sous forme d'un seul isomère.

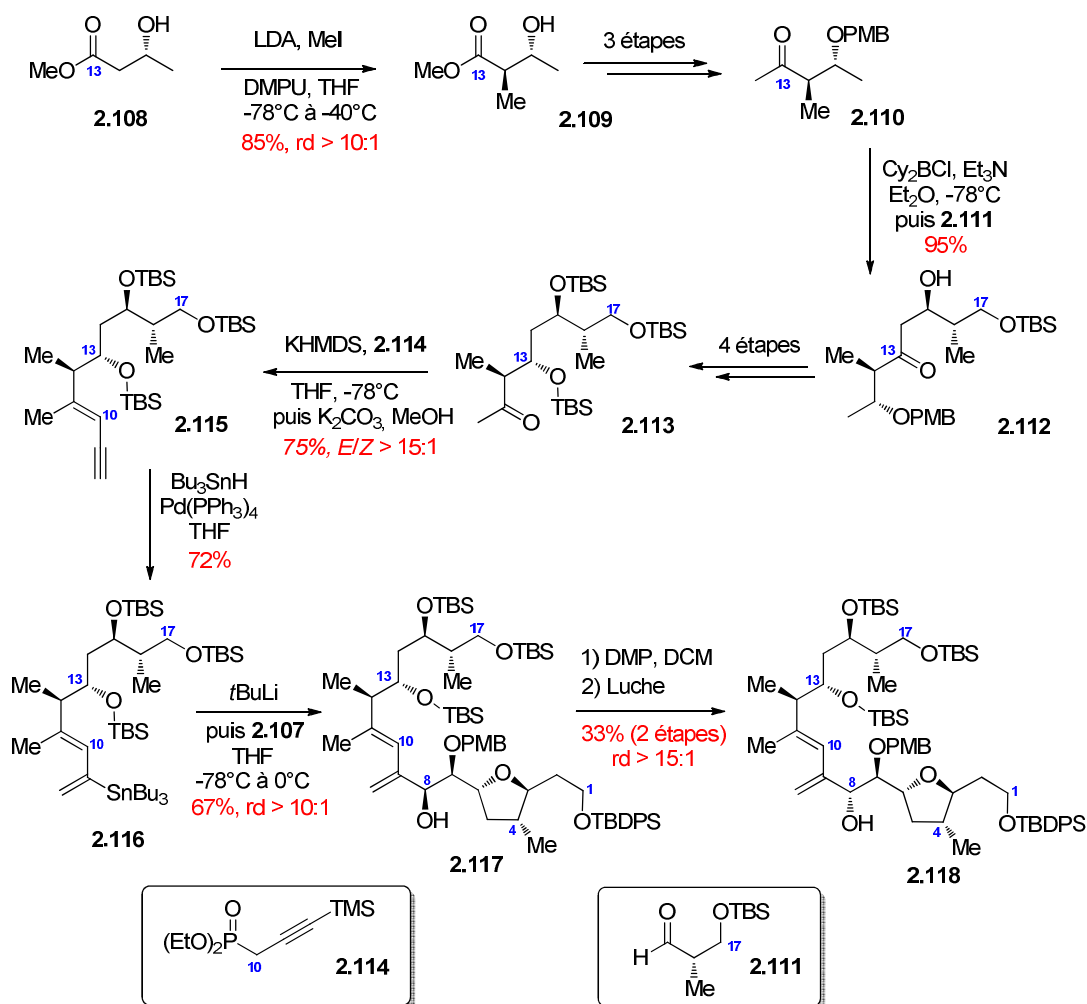


Schéma 22 : Synthèse du fragment C1-C17 par Clark.

Une réaction de *trans*-méallation par le *tert*-butyl lithium, a généré le vinylithien correspondant qui a été additionné sur l'aldéhyde **2.107** pour donner le composé **2.117** avec une bonne diastéréosélectivité (rd > 10:1). Néanmoins la stéréochimie du centre en C8 était opposée à celle présente dans le produit naturel. Là encore une séquence d'oxydation/réduction dans les conditions de Luche a permis d'inverser le centre en C8 et de terminer la synthèse du fragment C1-C17 des amphidinolides C et F (Schéma 22).

A ce jour aucun autre progrès sur la synthèse de ces produits naturels n'a été rapporté dans la littérature.

## 6. Etude de Forsyth

En 2013, l'équipe de Craig Forsyth publie à son tour leur étude sur la synthèse des fragments C1-C14 et C15-C25 des amphidinolides C et F.<sup>41</sup>

### 6.1. Synthèse du fragment C15-C25.

La stratégie vers ce fragment repose sur la synthèse du motif THF par une cyclisation de Mukaiyama d'un pentenol dans sa version réductrice proposée par Hartung, et également sur l'installation de la cétone en C18 par une oxydation de Wacker régiosélective dirigée par le substrat.

La synthèse débute avec l'homologation de l'acétonide **2.119** en acrylate **2.120** par une réaction de Wittig. Cet acrylate a été engagé dans une cyclisation de Mukaiyama dans les conditions de Hartung<sup>34</sup> pour conduire après piégeage du radical intermédiaire par le  $\gamma$ -terpinène au composé **2.121**. Le composé **2.121** a néanmoins été accompagné par un pourcentage substantiel de produit de sur-oxydation (18%). Le THF **2.121** a ensuite été transformé en **2.122**, qui a conduit au sel de phosphonium **2.123** après trois étapes. Une réaction de Wittig entre **2.123** et l'aldéhyde **2.124** a donné l'oléfine **2.125** avec une bonne sélectivité pour l'isomère (Z) (> 15:1). Enfin une réaction de Wacker a permis d'installer la cétone de manière régiosélective en position 18, selon une méthode décrite par Raghavan.<sup>42</sup> (Schéma 23)

---

<sup>41</sup> Wu, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1178-1181.

<sup>42</sup> Raghavan, S.; Krishnaiah, V.; Rathore, K. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 4999-5002.

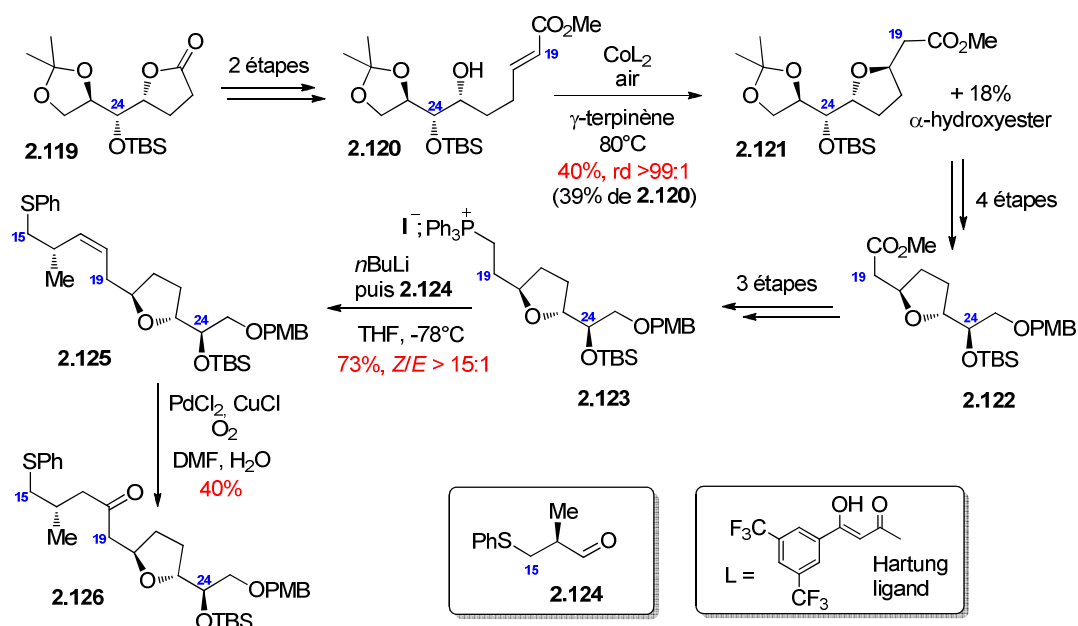


Schéma 23 : Synthèse du fragment C15-C25 par Forsyth.

La sélectivité de cette réaction peut être expliquée par la participation de l'atome de soufre à un chélate (**ET.3**) permettant une arrivée sélective du nucléophile. La cétone **2.126** a été obtenue avec un rendement de 40% mais accompagnée majoritairement d'oléfine n'ayant pas réagit. Ceci achève la synthèse du fragment C15-C25 (Schéma 24).

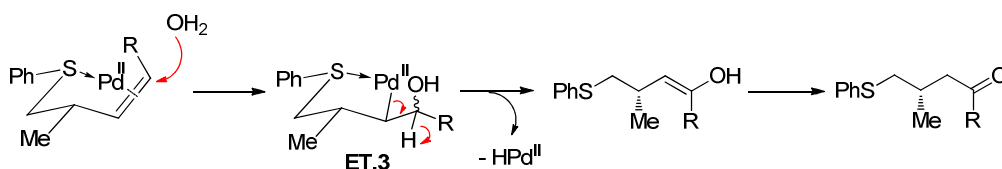


Schéma 24 : Oxydation de Wacker régiosélective dirigée par le substrat.

## 6.2. Synthèse du fragment C1-C14.

Dans la même communication, les auteurs décrivent leur approche vers la synthèse du fragment C1-C14. Parmi les réactions clés on trouve la formation du cycle THF par une réaction d'oxo-Michael et l'installation du motif diénique par une méthylénation de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée correspondante.

La séquence débute avec le bis-acétonide **2.127**, obtenu par réaction de Mukaiyama vinylogue sur le glycéraldéhyde, qui a été traité par de l'acide sulfurique pour former la furanone **2.128**. Cette dernière a été transformée en **2.129**, une hydrogénation permettant de fixer efficacement la stéréochimie du centre en C4. Une homologation par une réaction de Wittig a permis d'obtenir le précurseur de cyclisation **2.130**. Ce dernier a été traité par du fluorure de tetrabutyle ammonium (TBAF) pour former le 2,5-*trans* THF **2.131** de manière similaire à celle reportée par Roush. Après manipulation fonctionnelle l'aldéhyde **2.132** a été obtenu.

Le motif diénique a été installé par une procédure déjà envisagée par Carter au cours de son étude sur l'amphidinolide C (cette étude sera évoquée en fin de chapitre) reposant sur la création d'une cétone en C9 et sa méthylénation pour donner le motif diénique requis dans le produit naturel. Pour cela l'aldéhyde **2.132** a été mis en réaction avec le lithien **2.133** décrit par Carter afin d'obtenir l'alcool allylique **2.134** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1). L'oxydation par le périodine de Dess-Martin tamponné par la pyridine a fourni l'énone **2.135**. Une oléfination de Peterson a finalement été appliquée pour donner le diène **2.136**. Il est à noter que seule cette réaction a permis de fournir le motif diénique avec de bons rendements. Ainsi s'achève la préparation du fragment C1-C14 des amphidinolides C et F (Schéma 25).

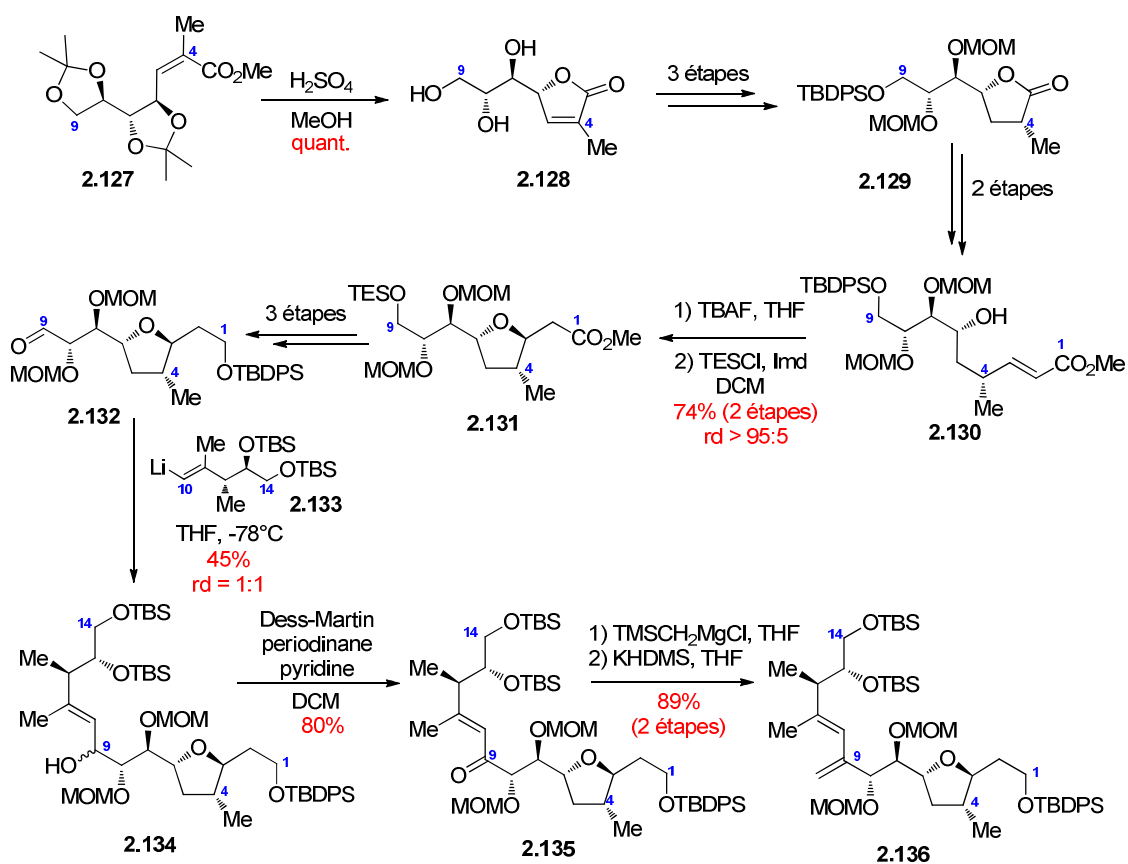


Schéma 25 : Synthèse du fragment C1-C14 par Forsyth.

A ce jour aucun progrès vers l'assemblage de ces fragments n'a été rapporté dans la littérature.

## 7. Etude d'Armstrong

En 2009, l'équipe d'Alan Armstrong publie l'approche vers le fragment C18-C29 de l'amphidinolide F.<sup>43</sup> Leur approche repose sur la formation du cycle 2,5-*trans* THF par réaction d'iodocyclisation et d'une oléfination de Wittig pour introduire la double liaison en C25-C26.

La synthèse a débuté par la désymétrisation du diester **2.137** par l'AD-mix  $\alpha$ , permettant d'obtenir le diol **2.138** avec un excès énantiomérique modeste de 73%. Ce diol a été engagé dans une réaction d'iodocyclisation pour conduire au THF **2.139** sous forme d'un mélange *trans/cis* en proportion 3:1. Après une séquence comprenant la séparation des diastéréoisomères, la déhalogénéation radicalaire et la réduction sélective de l' $\alpha$ -hydroxyester, l'alcool **2.140** a pu être obtenu. Une réaction de Wittig a été réalisée sur l'aldéhyde correspondant avec le phosphonium **2.141** donnant le diène **2.142** avec une bonne sélectivité pour l'isomère (*E*) (*E/Z* = 87:13). L'ester a enfin été converti en 1,3-dithiane pour former le fragment C18-C29 (**2.143**) de l'amphidinolide F (Schéma 26).

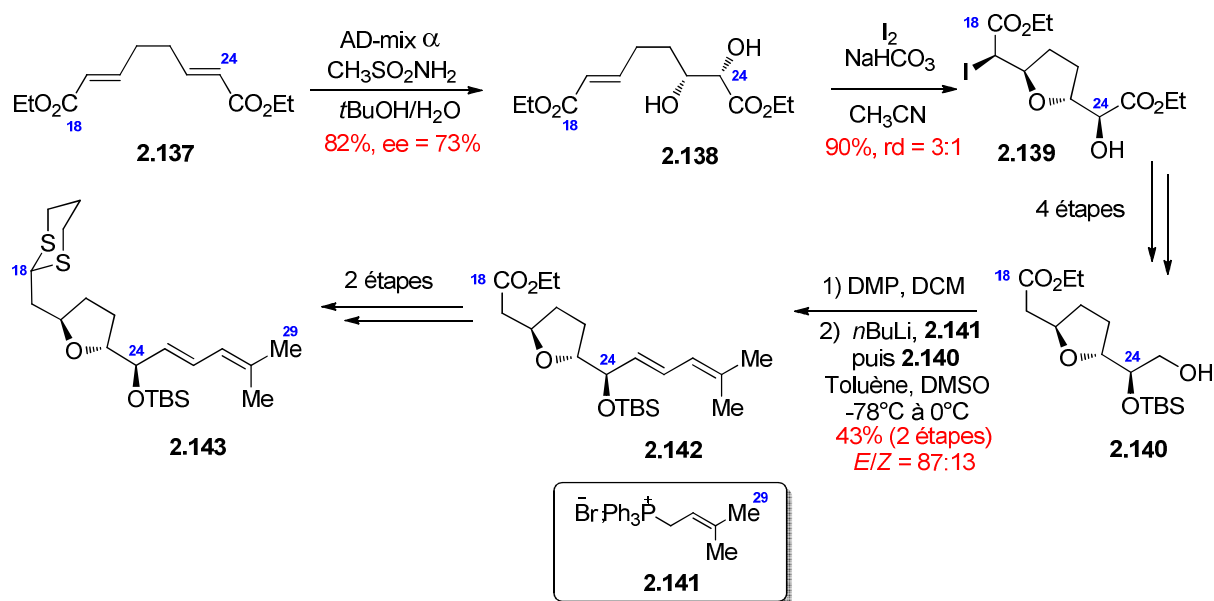


Schéma 26 : Synthèse du fragment C18-C29 par Armstrong.

A ce jour aucun autre rapport de ce groupe sur la synthèse des amphidinolides C et F n'a été publié.

<sup>43</sup> Armstrong, A.; Pyrkotis, C. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 3325-3328.



## 8. Etude de White

En 2013 le groupe de Marie Christina White se propose d'illustrer leur méthode de C-H activation/couplage de Heck oxydatif en appliquant cette méthodologie à la synthèse du motif diénique de l'amphidinolide F.<sup>44</sup>

Les auteurs ont débuté leur séquence par l'ouverture et l'homologation de l'époxyde **2.144** en mésylate **2.145** en trois étapes. Une dihydroxylation asymétrique de Sharpless a permis de former le 2,5-*trans* THF **2.146** de manière similaire au groupe de Mohapatra. Le THF **2.146** a été fonctionnalisé en quatre étapes pour donner le précurseur du couplage de Heck oxydatif **2.147**. Ce dernier a ensuite été traité par le boronate **2.148** en présence de palladium bis-sulfoxyde pour conduire au produit de couplage **2.149** de façon hautement régiosélective et stéréosélective (Schéma 27).

Le fragment C18-C29 a été préparé en neuf étapes avec un rendement global de 31%, illustrant bien le potentiel de la C-H activation en synthèse totale.

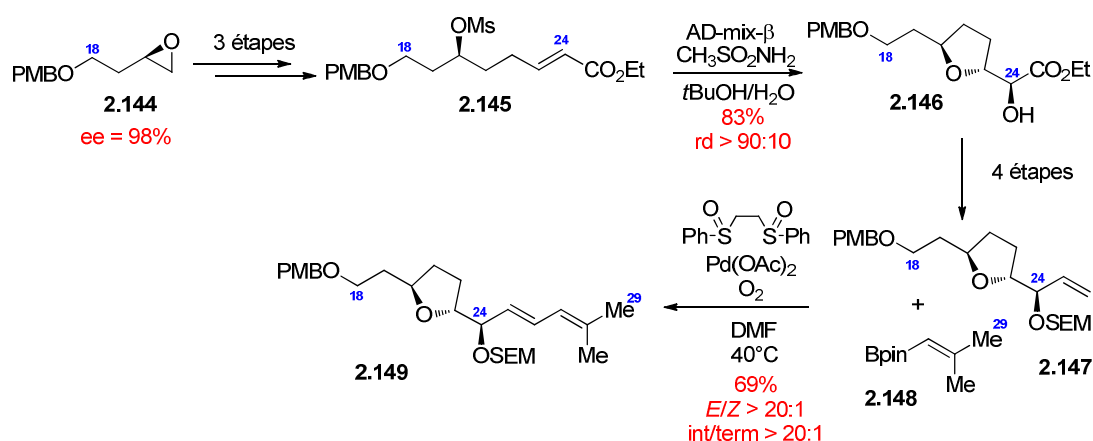


Schéma 27 : Synthèse du fragment C18-C29 par White.

<sup>44</sup> Delcamp, J. H.; Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8460-8463.



## Chapitre 3 : Synthèse Totale des amphidinolides C et F

### 1. Synthèse totale de Carter

#### 1.1. Etude préliminaire

En 2009, l'équipe de Rich Carter publie leur étude préliminaire sur la synthèse totale des amphidinolides C et F.<sup>45</sup> Cette étude se concentre sur la formation du fragment C7-C20 (**3.1**). Les auteurs se proposent de construire ce fragment par une réaction d'alkylation de sulfone pour former la liaison C14-C15, la cétone en C15 pourrait ensuite être installée par une réaction de désulfurisation oxydante. Enfin le motif diénique serait issu de l'addition d'un organolithien dérivé de **3.2** sur l'amide de Weinreb **3.3** suivie d'une méthylation (Schéma 28). Nous allons à présent décrire la préparation de ces différents précurseurs.

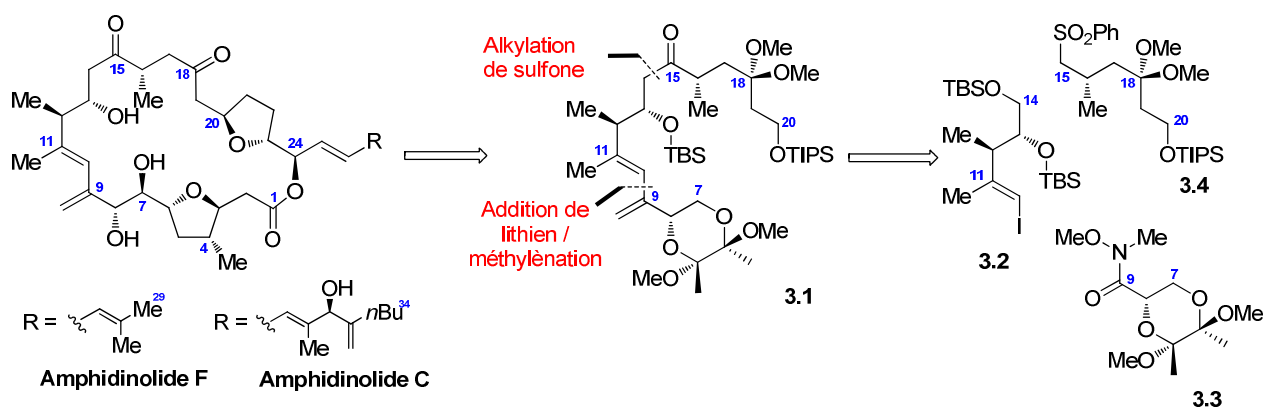


Schéma 28 : Rétrosynthèse générale du fragment C7-C20 par Carter.

##### 1.1.1. Fragment C7-C14 :

La synthèse de **3.3** débute avec le D-mannitol qui a été transformé en 1,2-diacétal de butyl **3.5**. Une réaction d'épimérisation du centre en C8 a été réalisée, conformément à une procédure décrite par Ley,<sup>46</sup> afin d'obtenir **3.6**. L'ester a ensuite été transformé en amide de Weinreb en deux étapes (Schéma 29).

Par ailleurs l'alcool **3.7**, obtenu par carboalumination de l'alcool propargylique, a été homologué par une réaction de Wittig pour former l'ester **3.8**. Ce dernier a été réduit pour conduire à l'alcool allylique **3.9**. Une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless a

<sup>45</sup> Mahapatra, S.; Carter, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4582-4585.

<sup>46</sup> Ley, S. V.; Michel, P. *Synthesis* **2004**, 1, 147-150.

permis de fixer la stéréochimie du centre en C13 dans **3.10**. Après protection de l'alcool primaire, une réaction d'ouverture régiosélective de l'époxyde a ensuite été initiée par le triméthylaluminium pour obtenir **3.11** avec une excellente régio- et diastéréosélectivité (rd > 20:1). Après protection sous forme d'ether de *tert*-butylsilyle (–TBS), le composé **3.2** a été obtenu. L'organolithien correspondant a été généré par traitement au *n*-butyllithium puis additionné sur l'amide de Weinreb **3.3**. Une méthylation de l'énone intermédiaire par le réactif de Petasis a donné le diène *exo* **3.12**. Une déprotection sélective du –TBS primaire suivie d'une réaction d'Appel a finalement conduit à l'iodure **3.13** (Schéma 29).

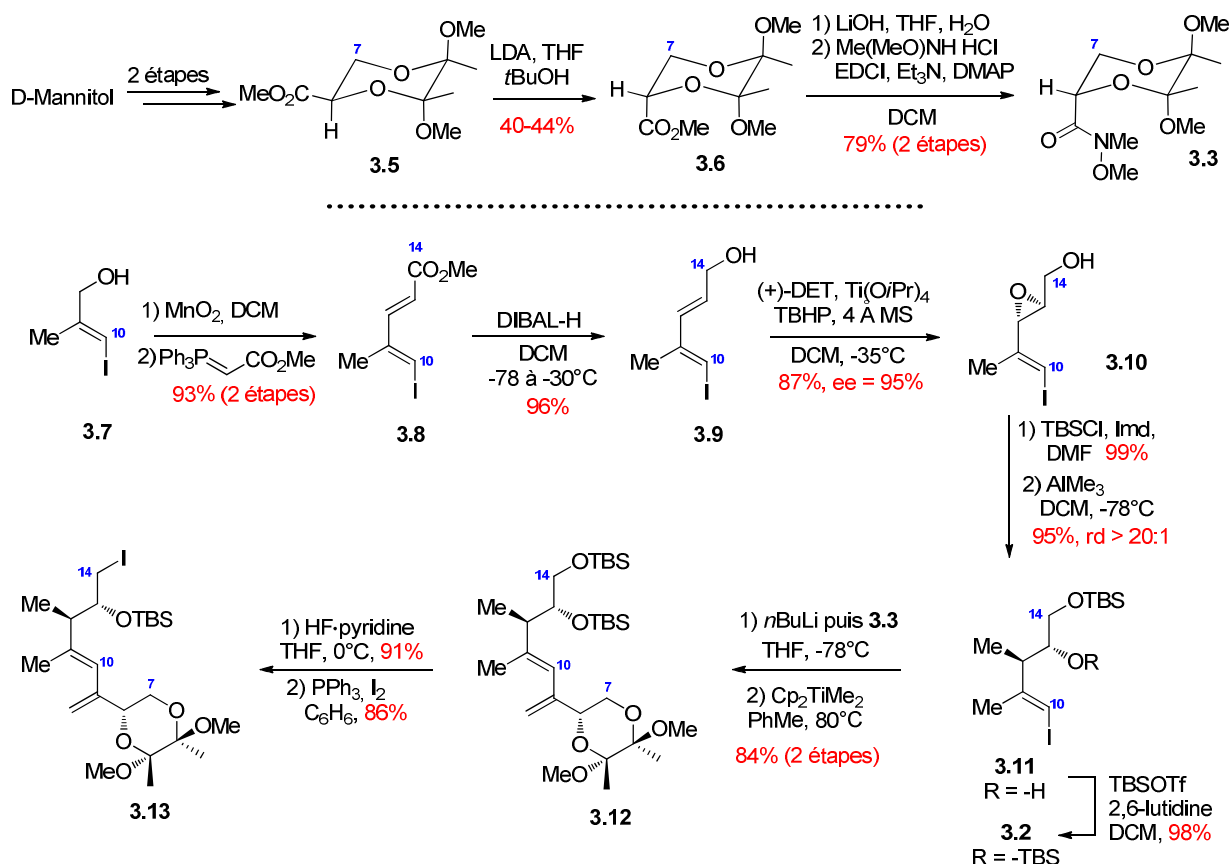


Schéma 29 : Synthèse de l'unité C7-C14 (**3.13**).

### 1.1.2. Fragment C7-C20 :

La synthèse s'est poursuivie avec l'iodure **3.14**, dérivé de l'ester de Roche, qui a été convertit en organolithien par le *tert*-butyllithium puis additionné sur l'aldéhyde **3.15** formant ainsi **3.16** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (2-3 :1). Le mélange d'alcools est ensuite oxydé puis protégé en diméthylacétal **3.17** dans les conditions de Noyori. Une débenzylation par le réactif de Freeman (Lithium di-*tert*-butyldiphenyl *c.a.* LiDBB) a conduit à l'alcool **3.18** avec un excellent rendement. La sulfone **3.19** a été obtenue par une séquence

en deux étapes. L'alkylation de cette dernière avec l'iodure **3.13** a permis d'incorporer les carbones C7 à C14. Enfin une réaction de désulfurisation oxydante de **3.20** en présence *bis*-triméthylsilylperoxyde a permis d'installer la cétone en position C15 délivrant ainsi le fragment C7-C20 (**3.21**) des amphidinolides C et F (Schéma 30).

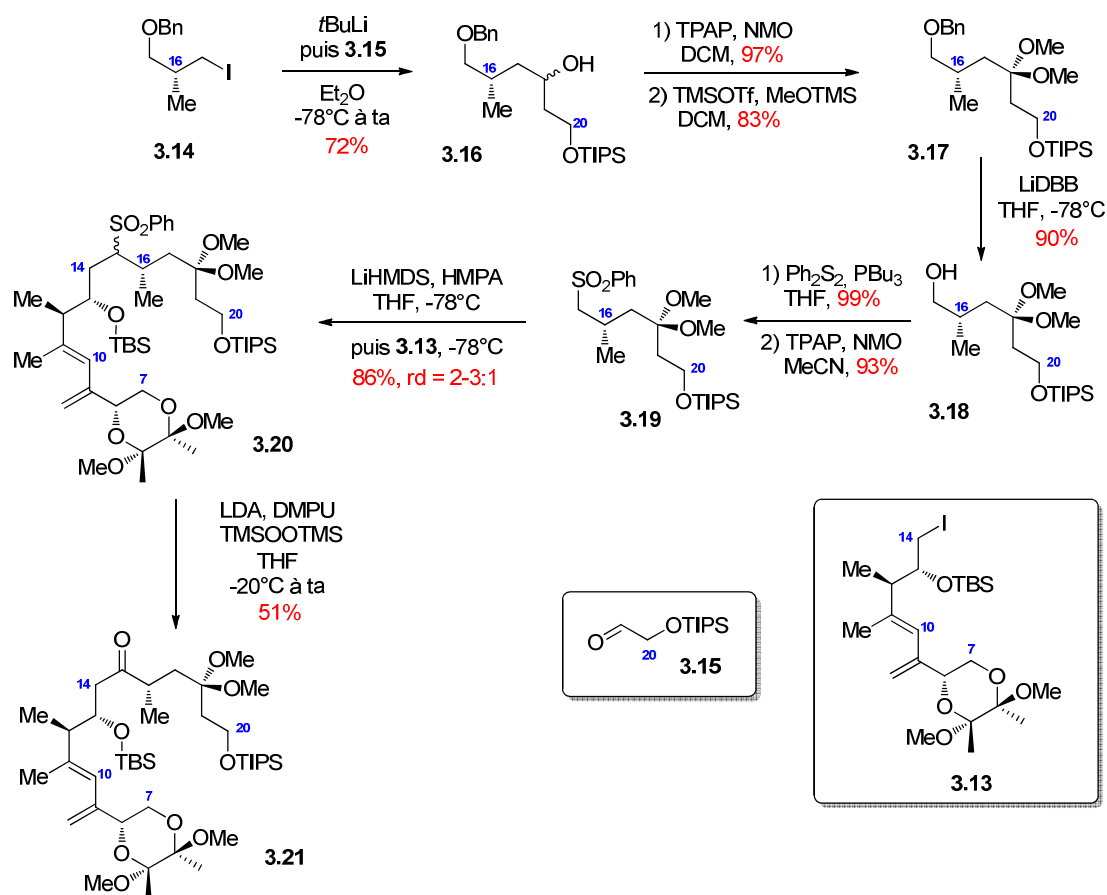


Schéma 30 : Synthèse du fragment C7-C20.

Cette étude modèle a pu montrer la faisabilité du couplage par alkylation de sulfone/désulfurisation oxydante pour ce type de squelette très fonctionnalisé. Enfin cette étude a permis également d'ouvrir l'accès au motif diénique *exo* de manière relativement aisée, dispensant de couplages organométalliques délicats dans ce type de cas.

## 1.2. Synthèse totale de l'amphidinolide F.

En 2012 l'équipe de Carter publie la première synthèse totale de l'amphidinolide F.<sup>47</sup> Leur approche repose en partie sur les déconnexions présentées lors de l'étude préliminaire : l'alkylation de sulfone puis désulfurisation oxydative et également la formation du diène par des méthodes non catalytiques (cf. paragraphe précédent). Enfin les auteurs ont remarqué une certaine symétrie entre les fragments C1-C8 et C18-C23 et se sont proposés de préparer ces sous-unités à partir d'un précurseur commun : la furanone **3.24** (Schéma 31).

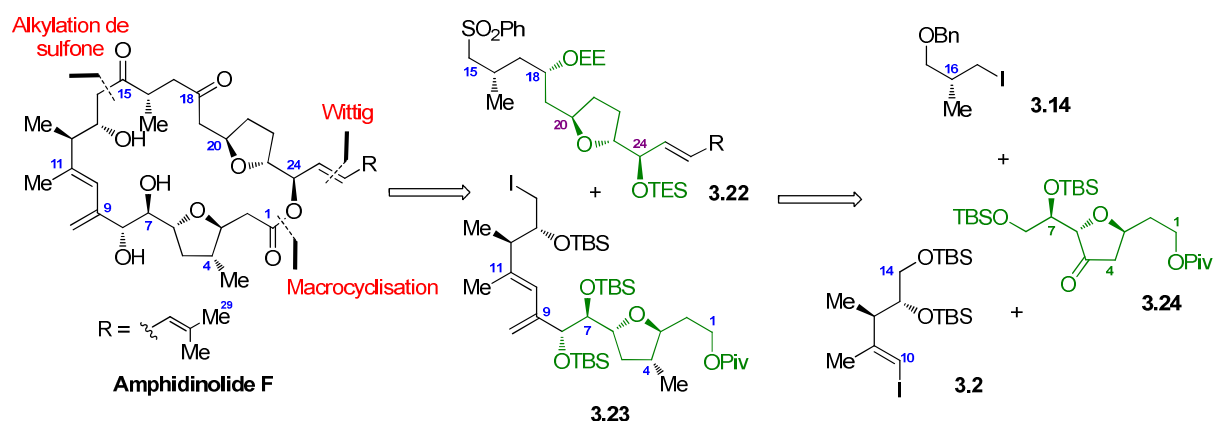


Schéma 31 : Rétrosynthèse des amphidinolides C et F par Carter.

La synthèse étant articulée autour de la formation de l'intermédiaire commun, un paragraphe sera dédié à ce sujet.

### 1.2.1. Préparation du précurseur commun :

Afin de préparer de manière efficace l'intermédiaire commun **3.24**, les auteurs ont envisagé son obtention à partir du benzoate **3.25**. Celui-ci pourrait être obtenu par une réaction d'isomérisation/cyclisation du système  $\pi$  présent dans **3.26**, et ce, de manière analogue aux travaux décrit par Shigemasa,<sup>48</sup> Krause<sup>49</sup> et Gagosz (Schéma 33).<sup>50</sup>

<sup>47</sup> Mahapatra, S.; Carter, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7948-7951.

<sup>48</sup> Shigemasa, Y.; Yasui, M.; Ohrai, S., et al. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 910-912.

<sup>49</sup> Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537-2538.

<sup>50</sup> Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957-1959.

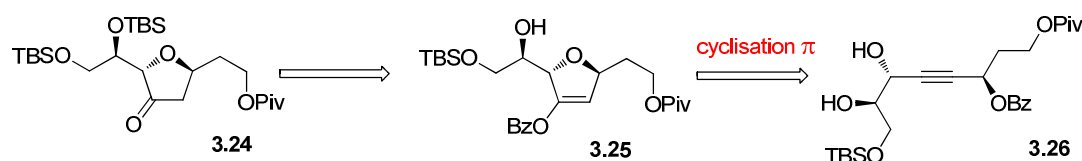


Schéma 32 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire commun **3.24**.

Nous allons dans un premier temps détailler la préparation de **3.24**, puis nous reviendrons sur la cyclisation de **3.26** vers **3.25**.

La synthèse de la furanone **3.24** débute avec le benzylidène **3.31** obtenu en deux étapes à partir de l'acide D-malique. Celui-ci a été oxydé puis homologué par le réactif d'Ohira-Bestmann (**3.32**) afin de donner **3.33**. Une manipulation de groupements protecteurs a permis d'obtenir le diol adéquatement protégé **3.34**. Un couplage de Sonogashira avec l'iodure vinylique **3.35** a conduit à l'ényne **3.36**. Une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless hautement diastéréosélective a fourni le précurseur de cyclisation **3.26**. Ce dernier a ensuite été traité par du tétrafluoroborate d'argent au reflux du benzène pour former le dihydrofuran **3.25** avec une excellente diastéréosélectivité. L'alcool libre a été protégé sous forme de -TBS, et la cétone a été régénérée par traitement au méthyllithium pour conduire à l'intermédiaire commun **3.24** (Schéma 33).

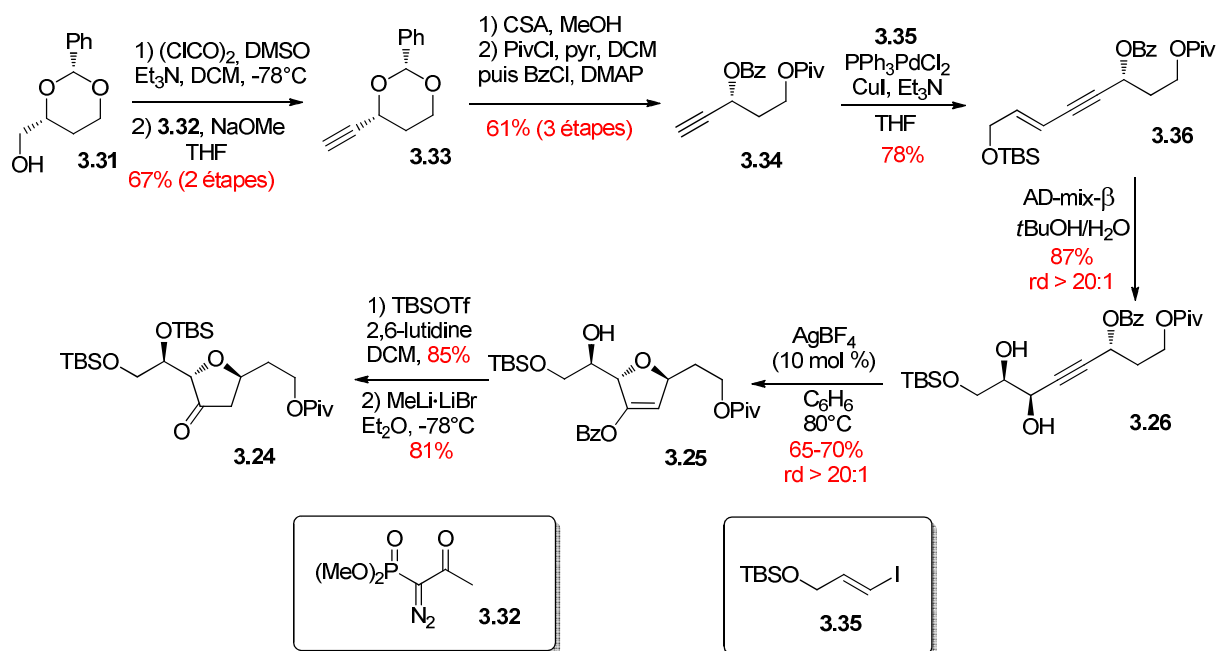


Schéma 33 : Synthèse du précurseur commun **3.24**.

Afin de rationaliser la cyclisation du composé **3.26** pour conduire à **3.25**, les auteurs proposent un mécanisme pour cette transformation : la première étape du cycle catalytique consiste en l'activation du système  $\pi$  présent dans **3.26** par  $\text{Ag}^+$ . Il s'ensuit alors une cyclisation 6-*endo*-dig du benzoate pour former l'oxonium **3.28**. Ce dernier s'isomérise avec libération d' $\text{Ag}^+$  pour former l'allène **3.29**. Une cyclisation de l'alcool, vraisemblablement assistée par  $\text{Ag}^+$ , sur l'allène selon un mode 5-*endo*-trig fournit le dihydrofurane **3.30** de façon diastéréosélective. Enfin une protodémétallation permet de décomplexer l'atome d'argent et de continuer le cycle catalytique (Schéma 34).

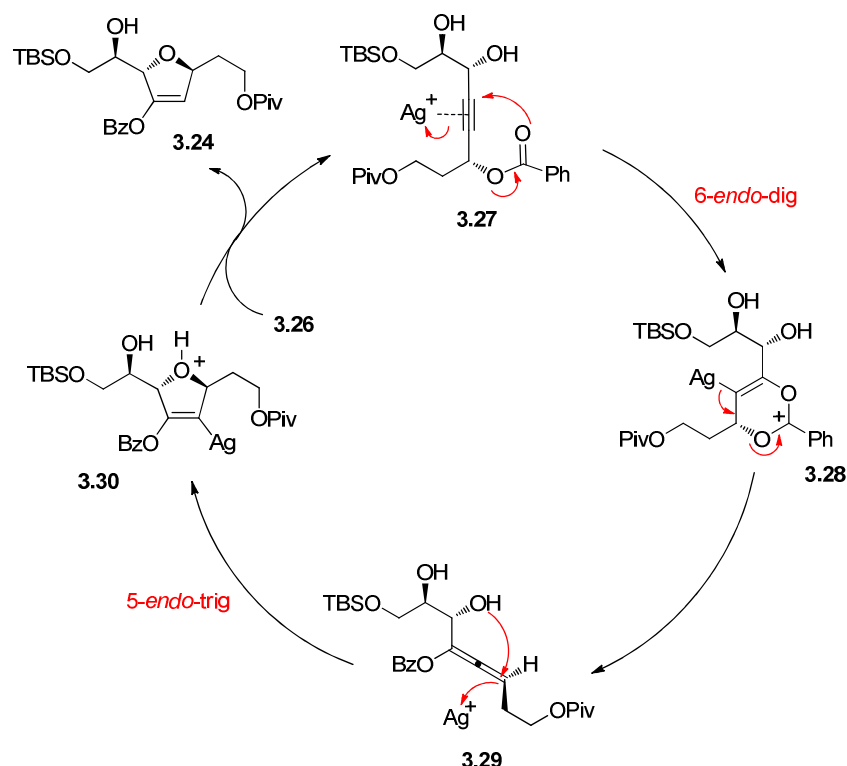


Schéma 34 : Mécanisme de la cyclisation catalysée à l'Argent.

Nous allons à présent voir comment les auteurs ont utilisé l'intermédiaire commun **3.24** pour la synthèse des fragments clés **3.22** et **3.23**.

### 1.2.2. Synthèse du fragment 3.23

L'intermédiaire commun **3.24** a été transformé en *exo*-méthylène à l'aide du sel d'Eschemmoser ( $\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2$  ; **I**) pour conduire au composé **3.37**. Une réaction d'hydrogénation en présence du catalyseur de Wilkinson a permis d'installer le centre en C4 avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 10:1). Une séquence de désoxygénation de Barton, déprotection sélective du -TBS primaire suivie d'une oxydation de Swern a conduit à l'aldéhyde **3.39**. Ce dernier a été transformé en amide de Weinreb **3.40** en utilisant la méthode



proposée par Nemeto.<sup>51</sup> Une sélectivité modeste (rd = 2,5:1) a été observée pour le produit de Felkin-Ahn. De nombreux essais ont été réalisés pour convertir **3.40** en énone **3.41** à l'aide d'organométalliques dérivés de **3.2**, cependant les auteurs n'ont pas réussi à installer le motif diénique par cette méthode (Schéma 35).

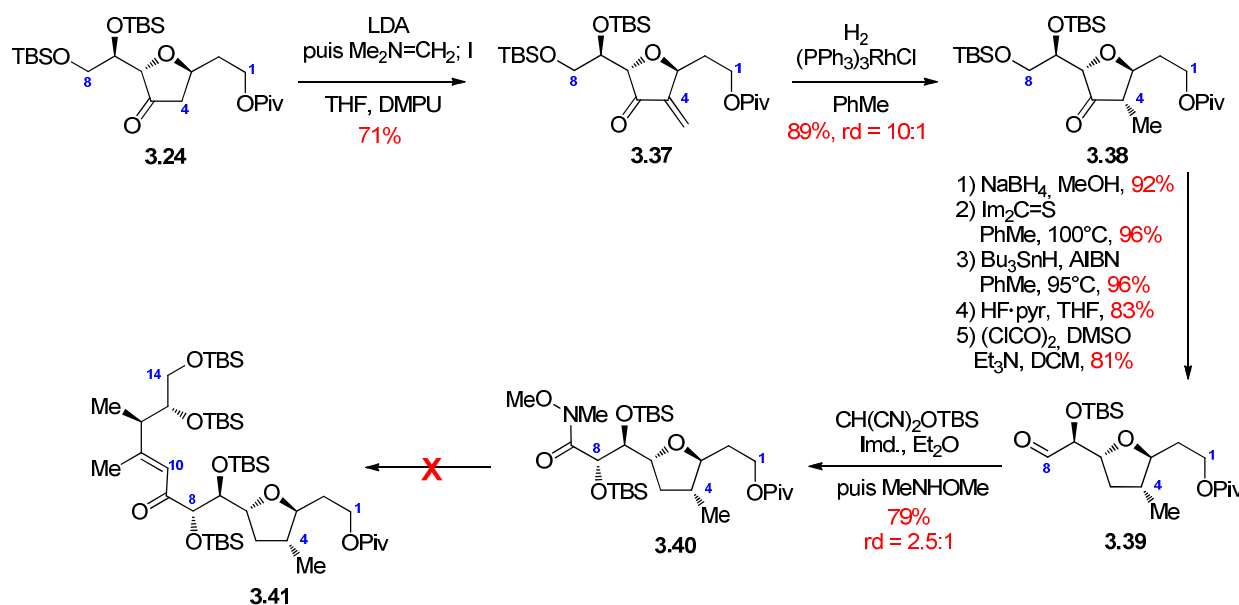


Schéma 35 : Synthèse de l'aldéhyde **3.39** et essais d'introduction du motif diénique.

Pour palier ce problème, les auteurs se sont proposés de préparer le motif diénique par addition d'un diénylmétal, préparé à partir de **3.2**, sur l'aldéhyde **3.39**. C'est cette approche que nous allons développer maintenant.

L'iodure vinylique **3.2** a donc été homologué par un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène suivi d'une méthanolyse. L'ényne **3.42** a été hydrostannylée de façon régiosélective en présence de palladium (II), comme précédemment rapporté par Smith.<sup>52</sup> Une iodolyse du stannane a fourni l'iodure vinylique **3.43**. Enfin, un échange halogène-métal sur **3.43** en présence de *n*-butyllithium puis addition sur l'aldéhyde **3.39** a donné le diène **3.44** avec une faible diastéréosélectivité (rd = 3:1). Une séquence similaire à celle décrite précédemment a conduit à l'iodure **3.23** (Schéma 36).

<sup>51</sup> Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H., *et al. J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9850-9853.

<sup>52</sup> Smith, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 962-973.

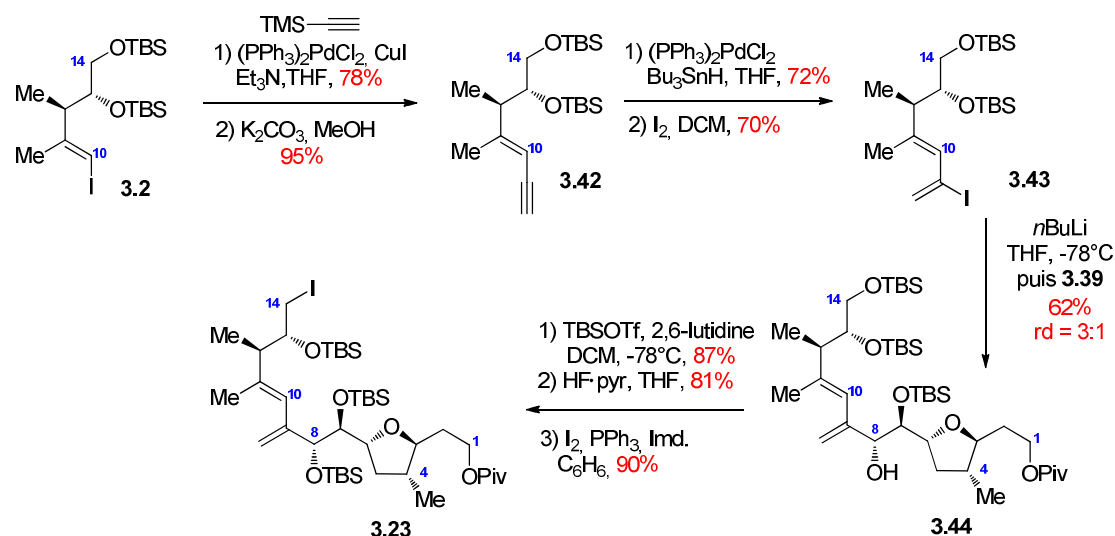


Schéma 36 : Synthèse de l'iodure **3.23**.

Nous allons à présent voir la préparation de la sulfone, partenaire de **3.32** dans la réaction clé prévue par les auteurs.

### 1.2.3. Synthèse du fragment 3.22

La dihydrofuranone **3.24** a été transformée en 2,5-*trans* THF **3.45** par une séquence de désoxygénation de Barton. Une réduction du pivalate suivie d'une oxydation de Swern a conduit à l'aldéhyde **3.46**. Un échange halogène-métal réalisé sur l'iodure **3.1** a fourni, après addition sur l'aldéhyde **3.46**, l'alcool **3.47** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rd = 1,5 :1). Néanmoins, le composé 18-*epi*-**3.47** a pu être converti en **3.47** par une séquence d'oxydation/réduction. Une protection de l'alcool en C18 sous forme d'acétal, suivie d'une débenzylation par l'hydrogène a permis d'obtenir l'alcool **3.48**. Ce dernier a ensuite été transformé en sulfone **3.49** en deux étapes. Une déprotection sélective du -TBS primaire suivie d'une oxydation de Swern a conduit à l'aldéhyde **3.50**. Ensuite, ce dernier a été engagé dans une réaction de Wittig avec l'ylure de phosphore de **3.51**, formant ainsi le motif diénique avec une très bonne sélectivité pour l'isomère (*E*). Finalement, un échange de groupement protecteur a terminé la séquence en donnant **3.22** (Schéma 37).

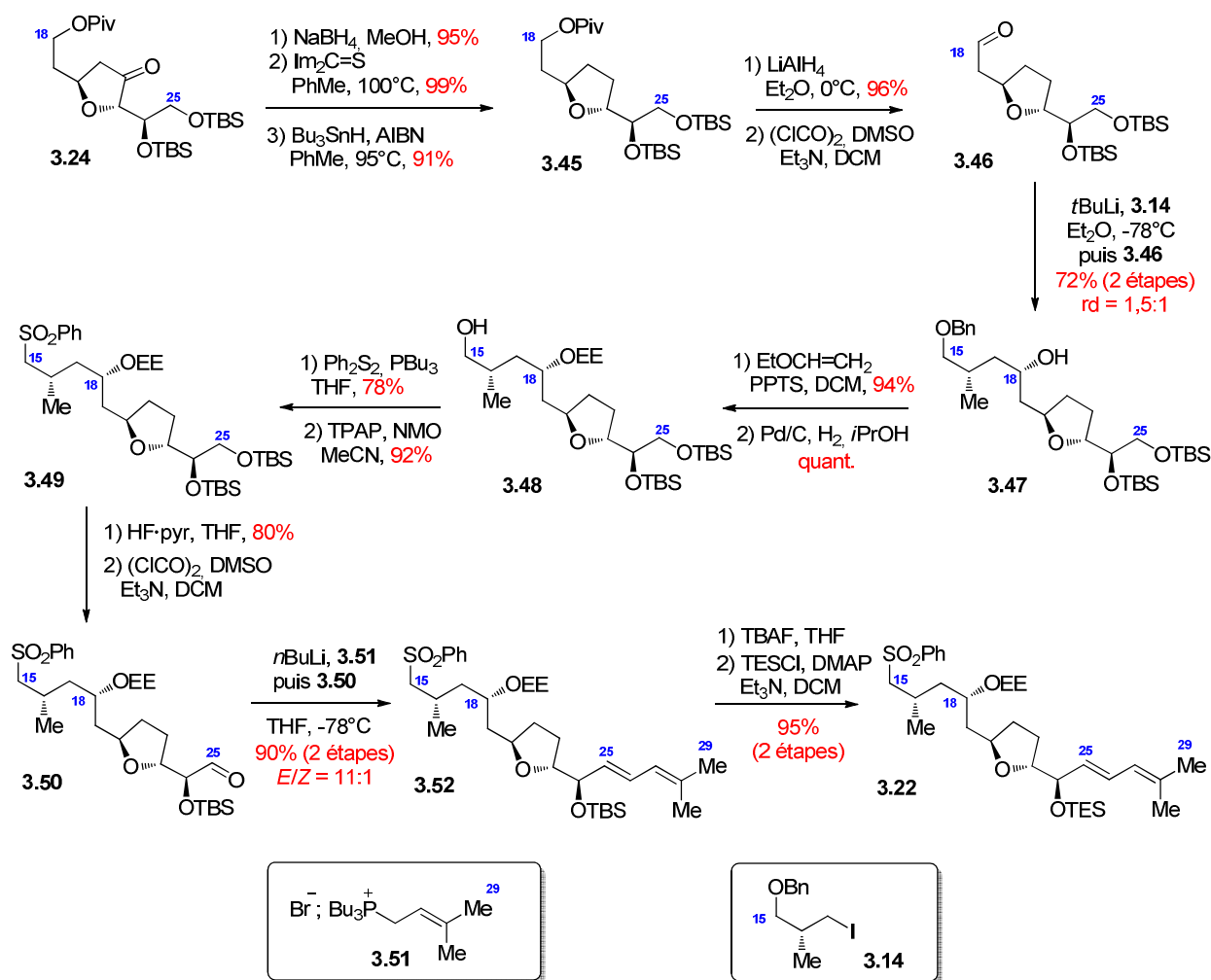


Schéma 37 : Synthèse de la sulfone 3.22.

Nous allons à présent voir l'assemblage de ces fragments et la fin de la synthèse.

#### 1.2.4. Assemblage et fin de la synthèse.

La sulfone 3.22 a été alkylée par l'iodure 3.23 afin de conduire au produit de couplage 3.53 sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Une désulfurisation oxydante a ensuite été réalisée en présence de l'oxaziridine de Davis (3.54) comme source d'oxygène. Cette réaction a conduit à une déprotection partielle du pivalate, conduisant donc aux produits 3.55 et 3.56 (3.55/3.56 = 1,8 :1). Le pivalate 3.55 a été converti en 3.56 par réduction au LAH. Une oxydation de Swern a permis d'obtenir l'aldéhyde 3.57 qui a été ensuite oxydé dans les conditions de Pinnick pour conduire à l'acide 3.58. Le seco-acide a finalement été obtenu par déprotection du -TES, une macrocyclisation de Yamaguchi a formé le macrocycle 3.60.

Enfin, une séquence de déprotection finale a permis d'obtenir l'amphidinolide F (1.11) pour la première fois et ce 21 ans après son isolement (Schéma 38).

Une inspection rigoureuse des données structurales RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $\alpha_{\text{D}}$  a permis de valider la structure et la stéréochimie relative et absolue proposée par Kobayashi.

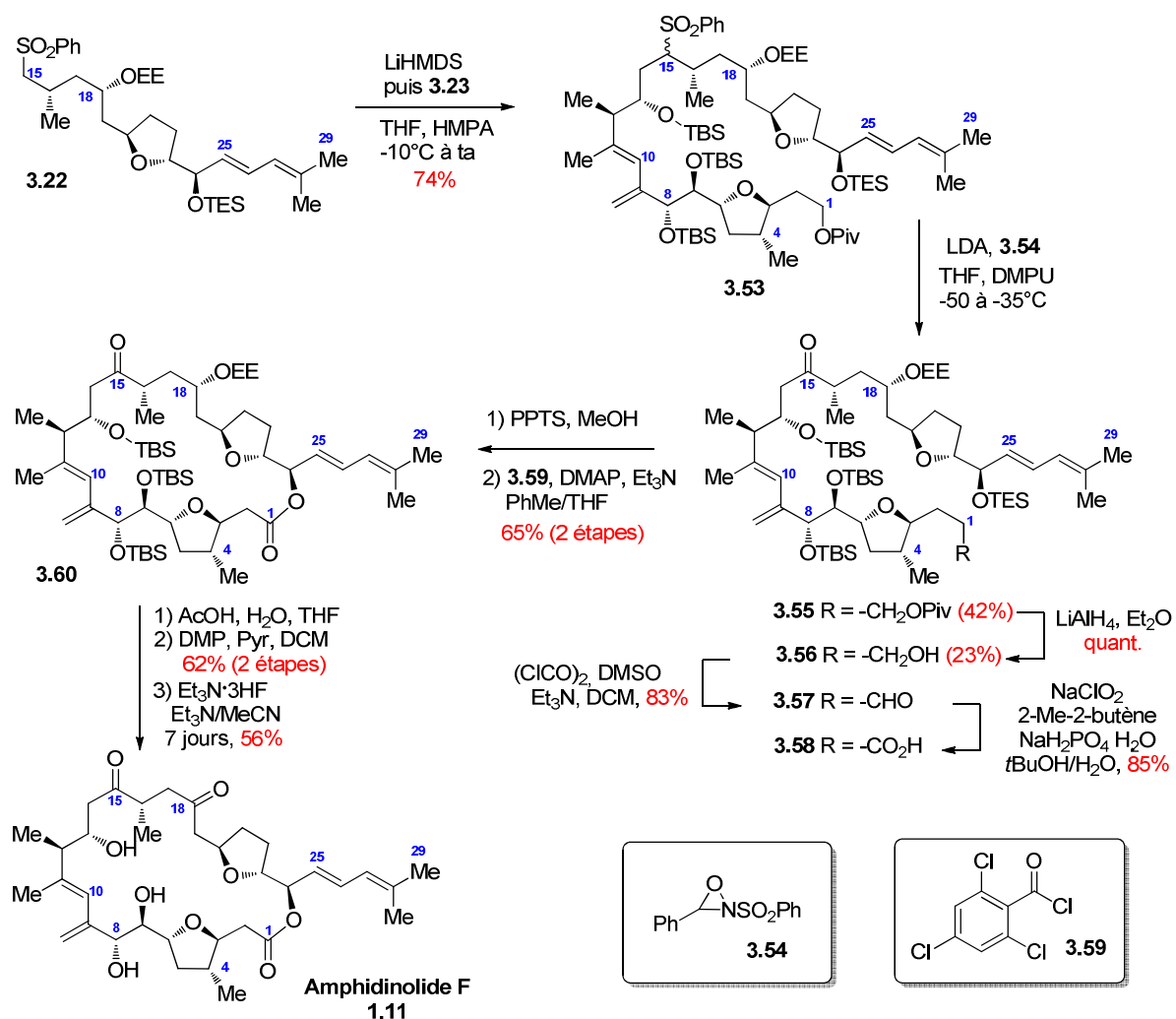


Schéma 38 : Fin de la synthèse de l'amphidinolide F par Carter.

L'équipe de Carter a réalisé ainsi la première synthèse totale de l'amphidinolide F, au bout d'une séquence réactionnelle de 34 étapes. Les étapes clés de cette synthèse sont l'installation de la cétone en C15 par une désulfurisation oxydative, l'élaboration du motif diénique *exo* par l'addition d'un 2-lithio-1,3-diène sur un aldéhyde et enfin la formation de l'intermédiaire commun par activation de système  $\pi$ .

### 1.3. Synthèse totale de l'amphidinolide C.

En 2013, l'équipe de Carter publie dans un article détaillé leurs approches vers les amphidinolides, ce papier inclu également la préparation de l'amphidinolide C par une approche similaire.<sup>53</sup> Pour cette synthèse les auteurs ont envisagé là encore une oléfination pour installer le motif diénique en C25. Nous allons voir maintenant la préparation des deux partenaires d'oléfination.

Les auteurs ont préparé l'aldéhyde **3.62** à partir du diol protégé **3.49** décrit au paragraphe précédent. Le sel de phosphonium a lui été préparé à partir de l'aldéhyde **3.63**. Une addition énantiosélective du propiolate de méthyle sur **3.63** en utilisant les conditions de Trost<sup>54</sup> a installé le centre en C29. L'addition conjuguée du méthyl magnésien en présence de cuivre sur le propiolate protégé a généré la double liaison trisubstituée de configuration (*E*). Une réduction de l'ester a conduit à l'alcool allylique **3.66**. Finalement, une bromation dans les conditions d'Appel, puis déplacement du bromure allylique par la tributylphosphine a donné le sel de phosphonium **3.67**. La réaction de Wittig entre l'ylure de phosphonium issu de **3.67** et l'aldéhyde **3.62** permet d'obtenir le composé **3.68** avec une bonne sélectivité pour l'isomère (*E*) (*E/Z* = 10 : 1) (Schéma 39).

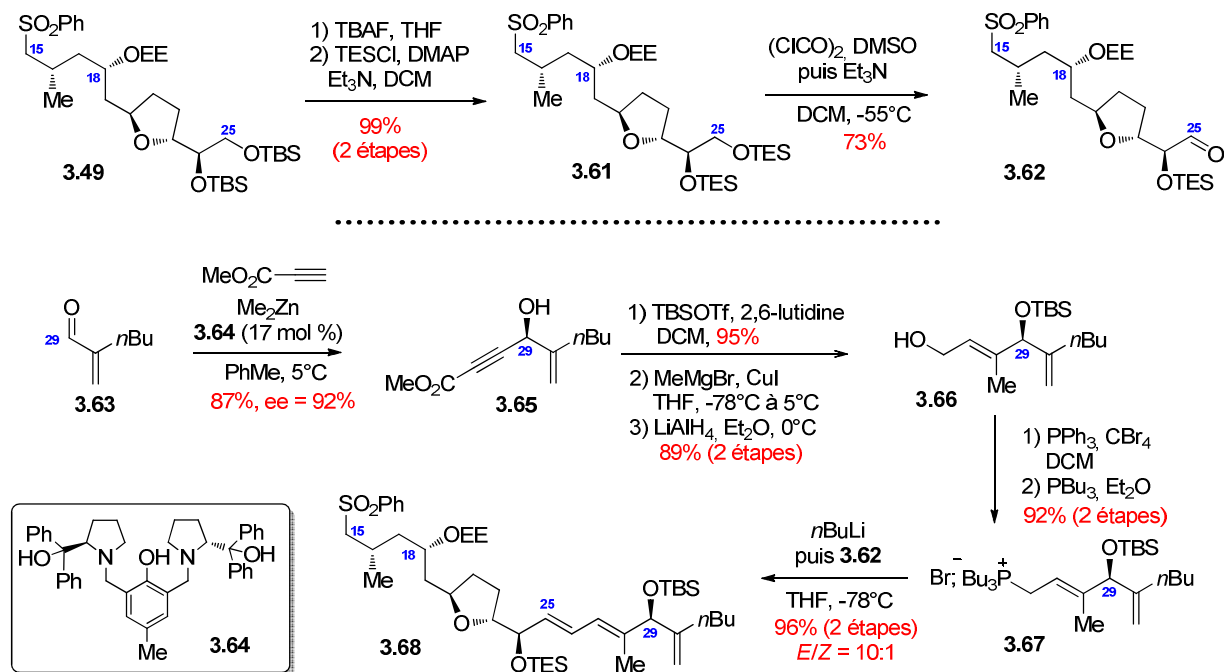


Schéma 39 : Préparation des partenaires d'oléfination **3.62** et **3.68**.

<sup>53</sup> Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792-10803.

<sup>54</sup> Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Jacobi von Wangelin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* 8-9.

Dans un second temps, la sulfone **3.68** a été alkylée par l'iodure **3.23** précédemment décrit. La désulfurisation oxydante a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, là encore une déprotection partielle du pivalate conduisant à un mélange entre **3.69** et **3.70** a été observée. Ces composés ont été oxydés vers le seco-acide de manière analogue à l'amphidinolide F. La macrocyclisation de Yamaguchi a ensuite fourni le macrocycle **3.73**. Enfin, après déprotection/oxydation de la position 18 suivie d'une déprotection finale, l'amphidinolide C (**1.8**) a été synthétisé pour la première fois 25 ans après son isolement. (Schéma 40)

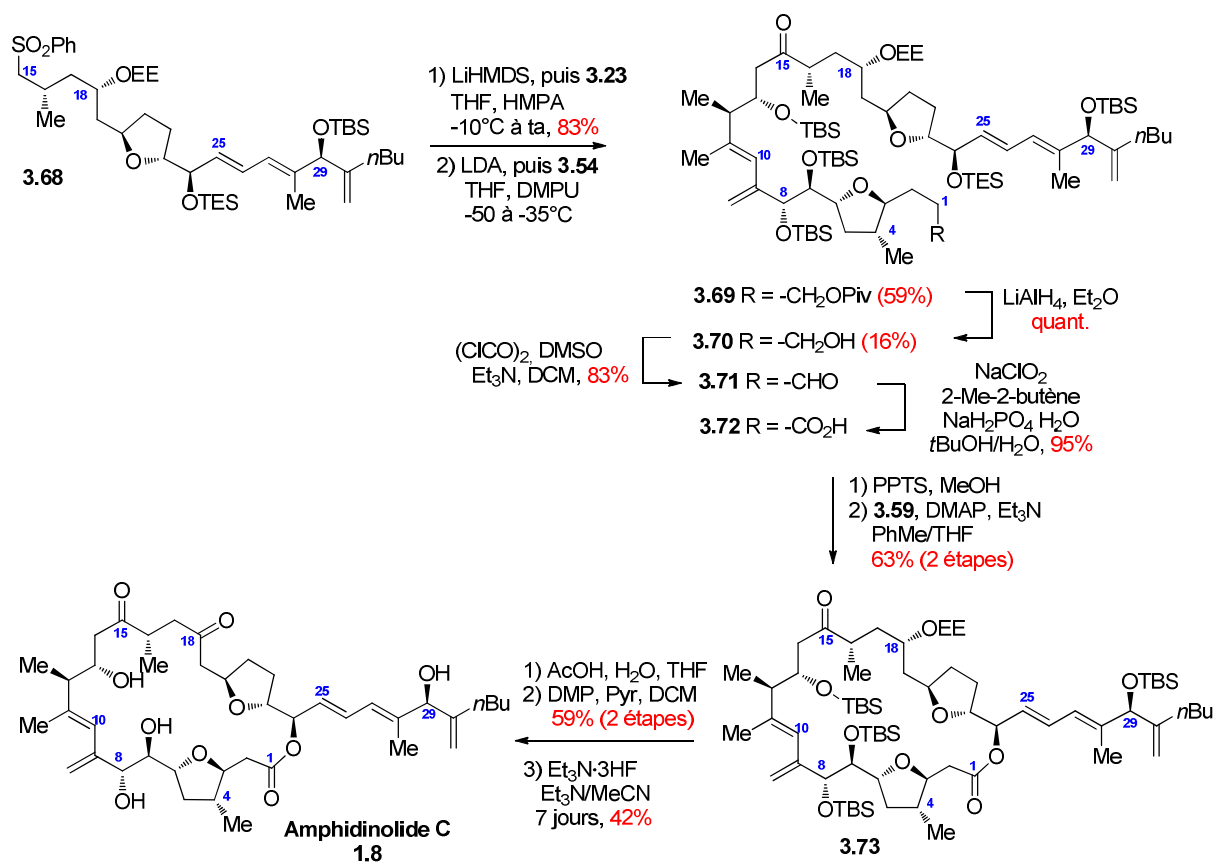


Schéma 40 : Fin de la synthèse de l'amphidinolide C par Carter.

## 2. Synthèse totale de Fürstner

En 2013, l'équipe d'Alois Fürstner publie la seconde synthèse totale de l'amphidinolide F.<sup>55</sup> Leur approche repose sur la formation du motif 1,4-dicétone aux positions 15 et 18 par clivage et oxydation d'un ether d'énol cyclique, ici le dihydrofurane (DHF) **3.73**. Ce DHF pourrait être obtenu par l'hydratation de la triple liaison du composé **3.74** par l'alcool en C15 *via* activation du système  $\pi$ . La triple liaison intracyclique serait installée par une méthodologie de métathèse d'alcyne cyclisante (RCAM) développé par l'équipe du Pr. Fürstner. Enfin, le précurseur de RCAM serait lui-même préparé à l'aide d'un couplage de Stille pour former le motif diénique *exo* et d'une réaction d'estérification pour installer la fonction ester de la macrolactone en C1. L'intermédiaire **3.75** serait donc obtenu par assemblage des sous-unités **3.76**, **3.77** et **3.78** (Schéma 41).

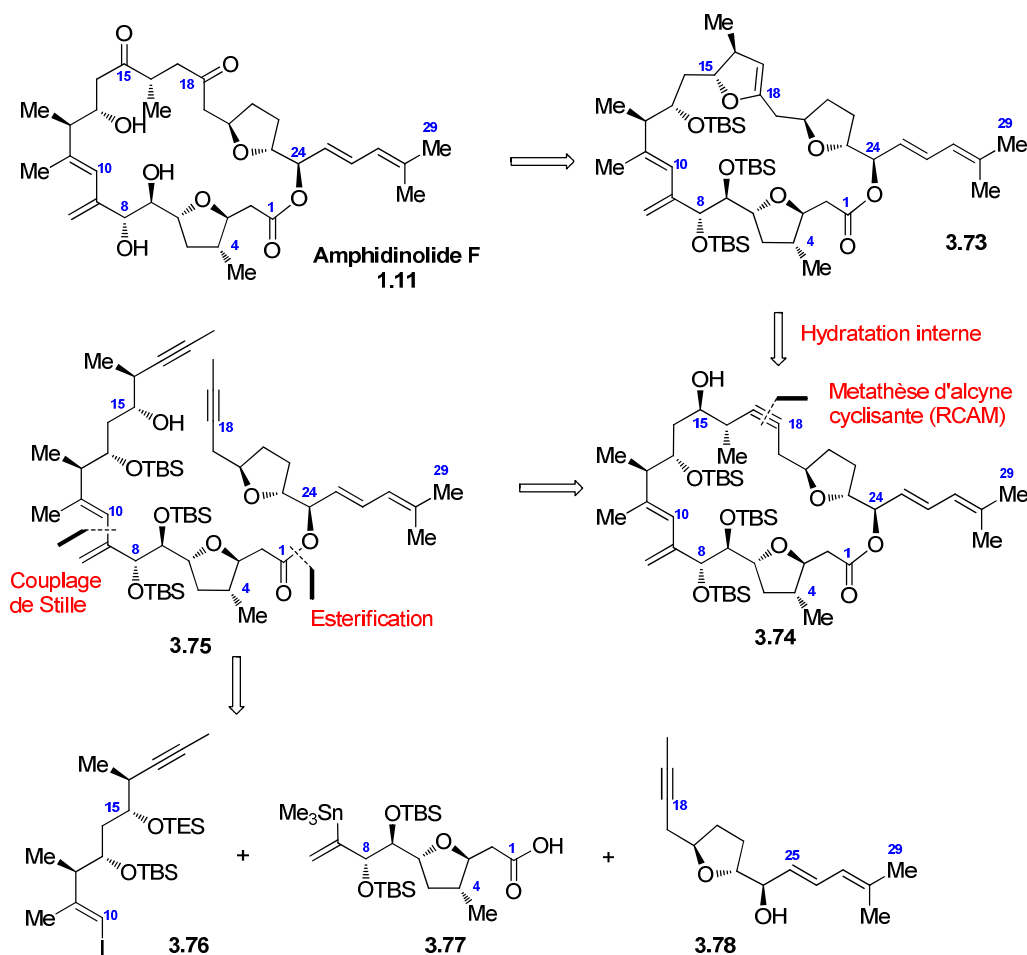


Schéma 41 : Rétrosynthèse générale de l'amphidinolide F par Fürstner.

Nous allons à présent voir la préparation de ces sous-unités.

<sup>55</sup> Valot, G.; Regens, C. S.; O'Malley, D. P., *et al. Angew. Chem. Int Ed.* **2013**, 52, 9534-9538.

## 2.1. Synthèse des sous unités C1-C9 à C18-C29

### 2.1.1. Synthèse du fragment C10-C17 (3.76).

La synthèse de la sous-unité **3.76** repose sur deux réactions de Marshall-Tamaru itératives pour introduire la relation *anti* entre les méthyles C12/C16 et les alcools C13/C15, respectivement.

La synthèse débute avec l'aldéhyde **3.79** qui a été engagé dans une première réaction de Marshall-Tamaru avec le mésylate propargylique **3.80** pour conduire au composé **3.81** avec une bonne diastéréosélectivité (*anti/syn* = 90:10). Une manipulation de groupement protecteur suivie d'une oxydation a fourni l'aldéhyde **3.82**. Une seconde propargylation de Marshall-Tamaru dans sa version utilisant l'indium (I) a donné, après protection sous forme de -TBS, l'intermédiaire **3.84** avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 92:8). Ensuite, la triple liaison terminale a été élégamment fonctionalisée par addition d'un silylcuprate puis piégeage par l'iodure de méthyle pour former le composé **3.85**. Finalement, une séquence réactionnelle comprenant la déprotection/méthylation de l'alcyne en C17 et l'iodolyse du vinylsilane a conduit au composé **3.76** (Schéma 42).

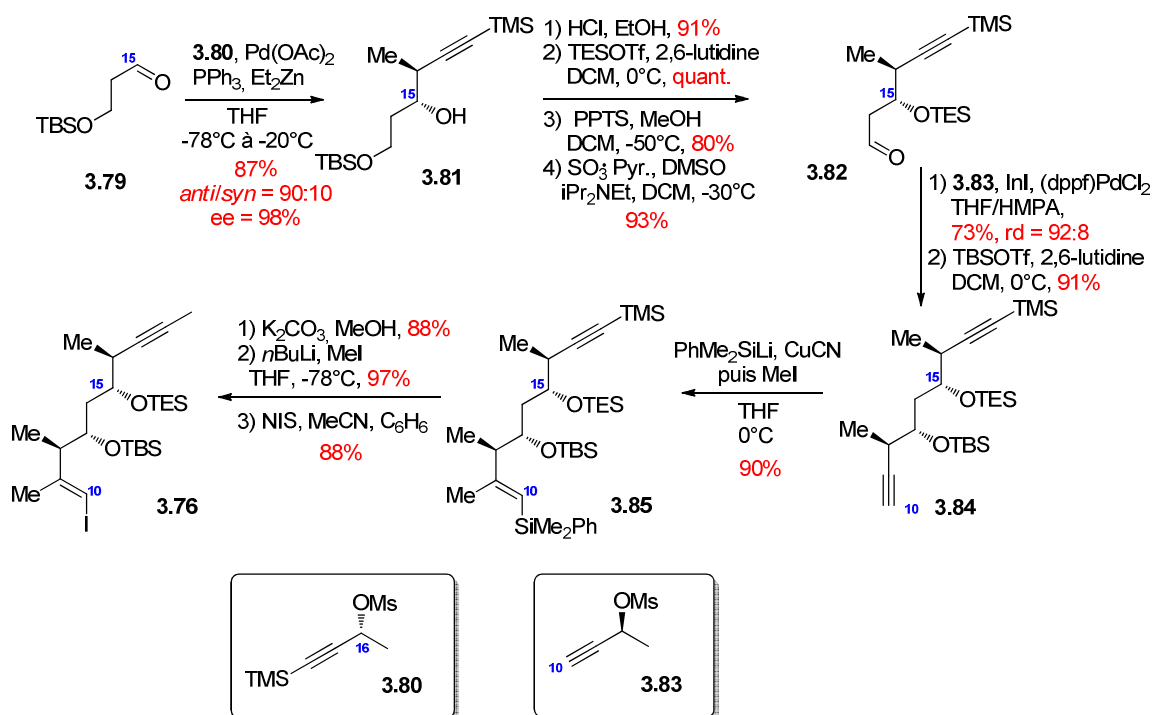


Schéma 42 : Synthèse de la sous-unité C10-C16.



### 2.1.2. Synthèse du fragment C18-C29 (3.78).

L'élaboration du motif 2,5-*trans* THF présent dans le fragment C18-C29 a été envisagée ici par oxydation de Mukaiyama en utilisant l'amélioration de Pagenkopf (vue au chapitre précédent). L'époxyde **3.86** a été ouvert par l'anion lithié du propyne pour donner l'alcool **3.87**. Une oxydation de Mukaiyama utilisant le ligand de seconde génération de Pagenkopf (**2.66**) a donné le 2,5-*trans* THF **3.88** sous forme d'un seul isomère. L'oxydation de ce dernier a conduit à l'aldéhyde **3.89**. Une addition d'organozincique dérivé de **3.90** en présence de (-)-*N*-méthyl-éphédrine a permis d'installer la chaîne diénique avec une très bonne diastéréosélectivité (rd = 95:5) et de finaliser la préparation du fragment C18-C29 (**3.78**) (Schéma 43).

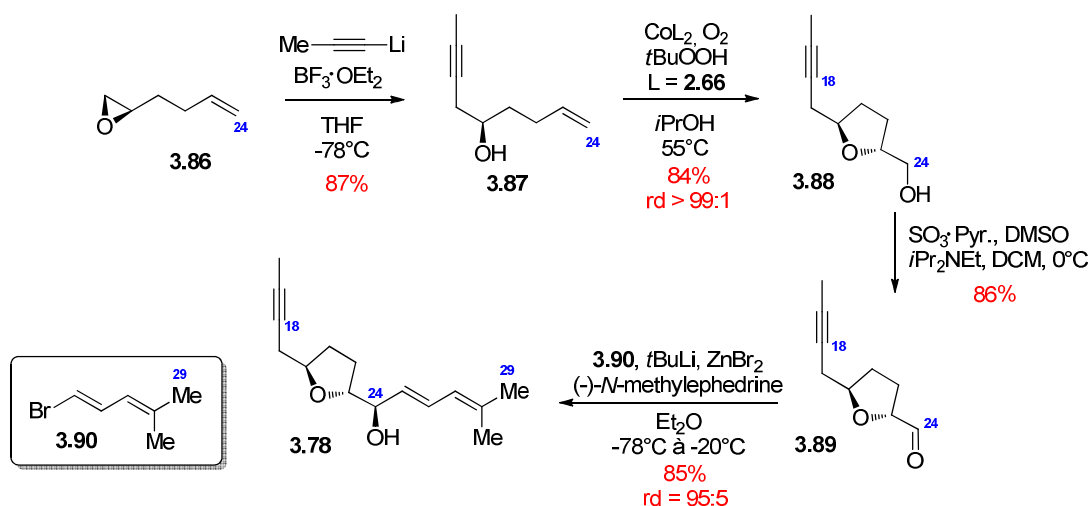


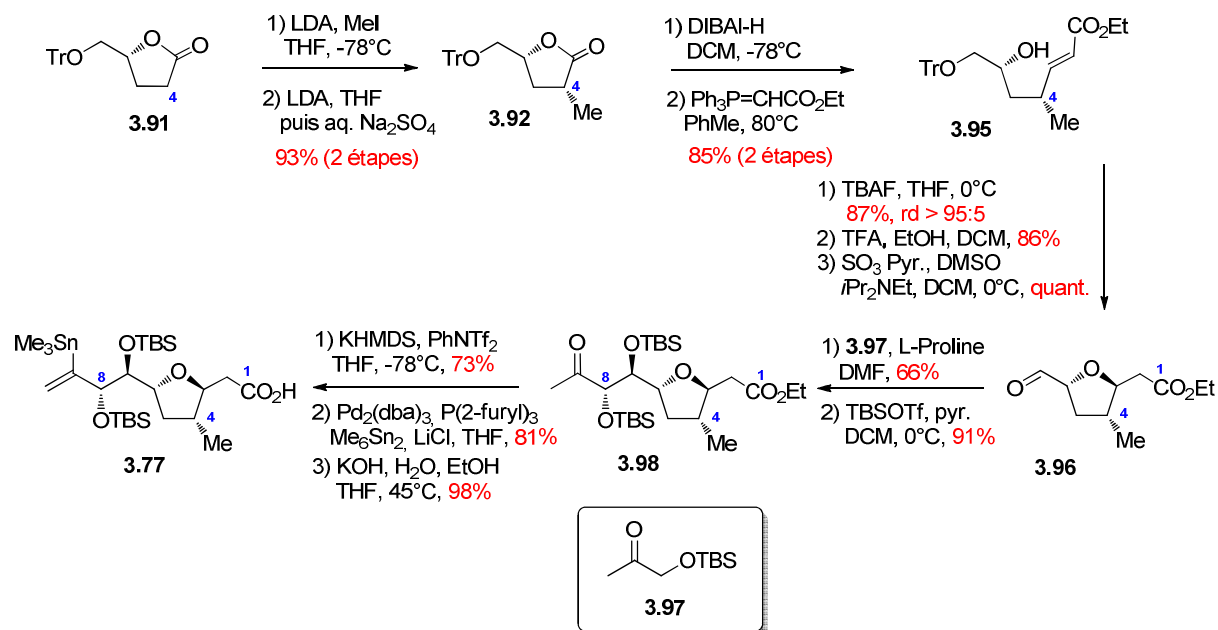
Schéma 43 : Synthèse de la sous-unité C18-C29.

### 2.1.3. Synthèse du fragment C1-C9

La synthèse du fragment C1-C9 repose sur la formation du cycle 2,5-*trans* THF par une réaction d'Oxo-Michael en présence de TBAF de manière analogue à celle décrite par Roush pour le même fragment.

L' $\alpha$ -hydroxybutyrolactone protégée **3.91** a été méthylée en C4, une reprotonation cinétique de l'énolate correspondant a permis d'inverser le centre en C4 et de fournir le composé **3.92**. Une séquence d'homologation par une réaction de Wittig a donné le précurseur de cyclisation **3.95**. Un traitement du composé **3.95** par le TBAF a initié la fermeture du cycle THF avec une très bonne diastéréosélectivité (rd > 95:5). La déprotection du trityl et l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde a conduit à **3.96**. Ensuite, une aldolisation avec le composé **3.97**, organocatalysée par la L-proline, suivie d'une protection sous forme de -

Une saponification de l'ester en C1 a achevé la préparation du fragment C1-C9 (**3.77**) (Schéma 44).



Nous allons maintenant détailler les étapes d'assemblage conduisant au squelette de l'amphidinolide F.

Les fragments **3.77** et **3.78** ont été assemblés par une réaction d'estérification dans les conditions de Yamaguchi pour former l'ester **3.98**. Un couplage de Stille avec l'iodure vinylique **3.76** en utilisant des additifs développés par Libeskind<sup>56,57</sup> a permis d'unifier le squelette de l'amphidinolide F. Une déprotection sélective du -TES a libéré l'alcool en C15 présent dans **3.99**. Une réaction de métathèse d'alcyne cyclisante (RCAM) réalisée sur **3.99** en utilisant le catalyseur au molybdène **3.100** a forgé le squelette de la macrolatone **3.101** illustrant ainsi le potentiel et la tolérance de cette méthodologie sur une molécule polyfonctionnalisée. L'exposition de **3.101** au bis-dichlorodiéthylène platine<sup>II</sup> a permis de former de manière extrêmement productive le dihydrofurane **3.102**. Ce dernier a ensuite été

<sup>57</sup> Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.

ouvert en présence de PPTS dans le benzène, l'intermédiaire 1,4-hydroxycétone a finalement été oxydé par le TPAP. Une déprotection finale analogue à celle proposée par Carter a délivré l'amphidinolide F (**1.11**), achevant ainsi la synthèse totale de ce macrocycle (Schéma 45).

Les auteurs signent ainsi la seconde synthèse totale de l'amphidinolide F au bout d'une séquence de 21 étapes raccourcissant de manière significative l'accès au macrocycle par rapport à l'approche de Carter. Les auteurs illustrent ainsi le potentiel et la maturité de leur méthodologie de métathèse d'alcyne cyclisante combinée à l'activation de système  $\pi$ .

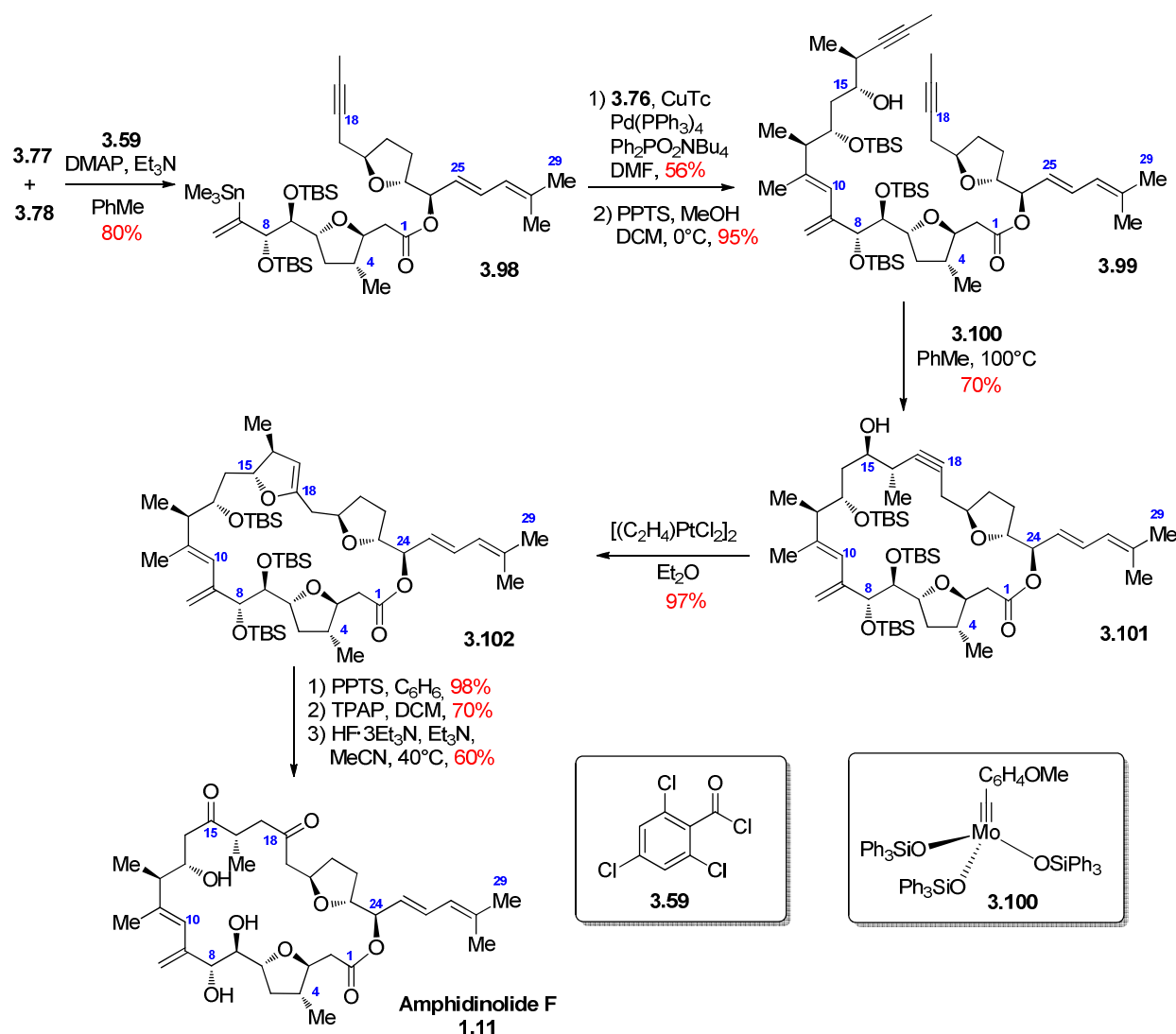


Schéma 45 : Assemblage des sous-unités et fin de la synthèse de l'amphidinolide F.



## **- Partie Résultats-**

---



## Chapitre 4 : Présentation du projet

### 1. Précédents au laboratoire

De manière historique notre laboratoire est très lié à la chimie des cycles THF, notamment grâce à des programmes de synthèse d'acétogénines extraites et intensivement étudiées au laboratoire. Ces études synthétiques ont permises de développer des méthodologies de synthèse de cycles THF diversement substitués.

Parmi celles-ci on peut distinguer la synthèse diastéréosélective de motifs  $\alpha$ -hydroxy-2,5-*trans* THF via une réaction de C-glycosylation entre une oxazolidinethione chirale<sup>58</sup> ou achirale<sup>59</sup> et un acétate de lactol issu d'une  $\alpha$ -hydroxybutyrolactone. (Schéma 46)

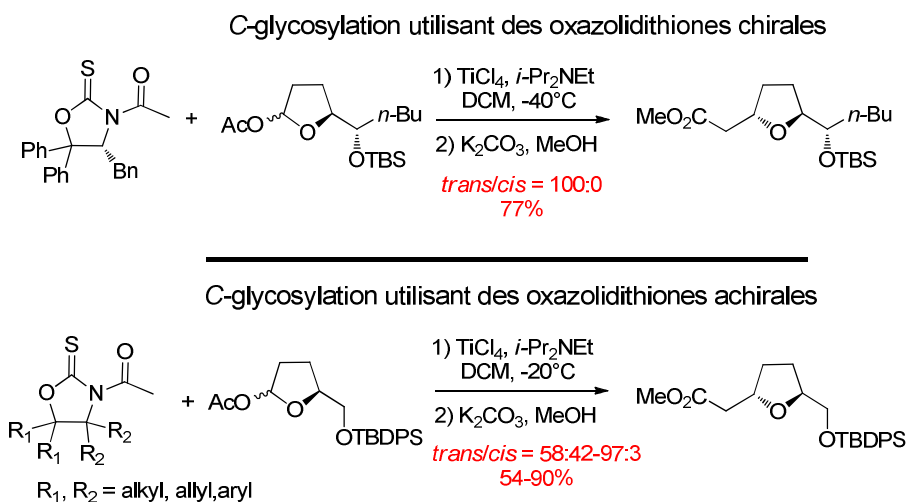


Schéma 46 : C-glycosylation conduisant aux motifs 2,5-*trans* THF.

Enfin les  $\alpha$ -hydroxybutyrolactones corrépondantes ont pu être préparées en utilisant une aldolisation de Mukaiyama vinylogue asymétrique<sup>60</sup> ou bien une réduction diastéréosélective d' $\alpha$ -cétobutyrolactones préparées à partir de l'acide glutamique.<sup>61</sup> (Schéma 47)

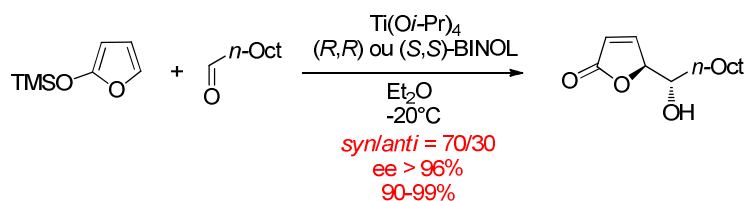
<sup>58</sup> Jalce, G.; Seck, M.; Franck, X., *et al. J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3240-3241.

<sup>59</sup> Jalce, G.; Franck, X.; Figadère, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 378-386.

<sup>60</sup> Szlosek, M.; Figadère, B. *Angew. Chem. Int Ed.* **2000**, 39, 1799-1801.

<sup>61</sup> Jalce, G.; Franck, X.; Seon-Meniel, B., *et al. Tet. Lett.* **2006**, 47, 5905-5908.

### Aldolisation de Mukaiyama vinylogue asymétrique



### Réduction diastérosélective d' $\alpha$ -cétobutyrolactones

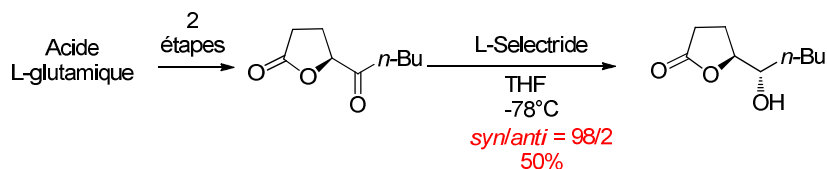


Schéma 47 : Préparation des  $\alpha$ -hydroxy-butyrolactones.

Ces méthodes ont pu être exemplifiées dans le cadre de programmes de synthèse de la (+)-muricatacine<sup>62</sup> et d'une étude synthétique vers le caribenolide.<sup>61</sup>

Ces méthodes seront donc préférentiellement employées pour la synthèse des motifs THF présents dans nos produits naturels.

La rétrosynthèse envisagée pour la formation des amphidinolides C et F va maintenant être présentée.

<sup>62</sup> Szlosek, M.; Franck, X.; Figadère, B., *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5169-5172.



## 2. Synthèse totale des amphidinolides C et F

### 2.1. Rétrosynthèse du macrocycle

Afin d'avoir accès au squelette de ce macrocycle densément fonctionnalisé, nous avons choisi d'utiliser une approche convergente (Schéma 48) :

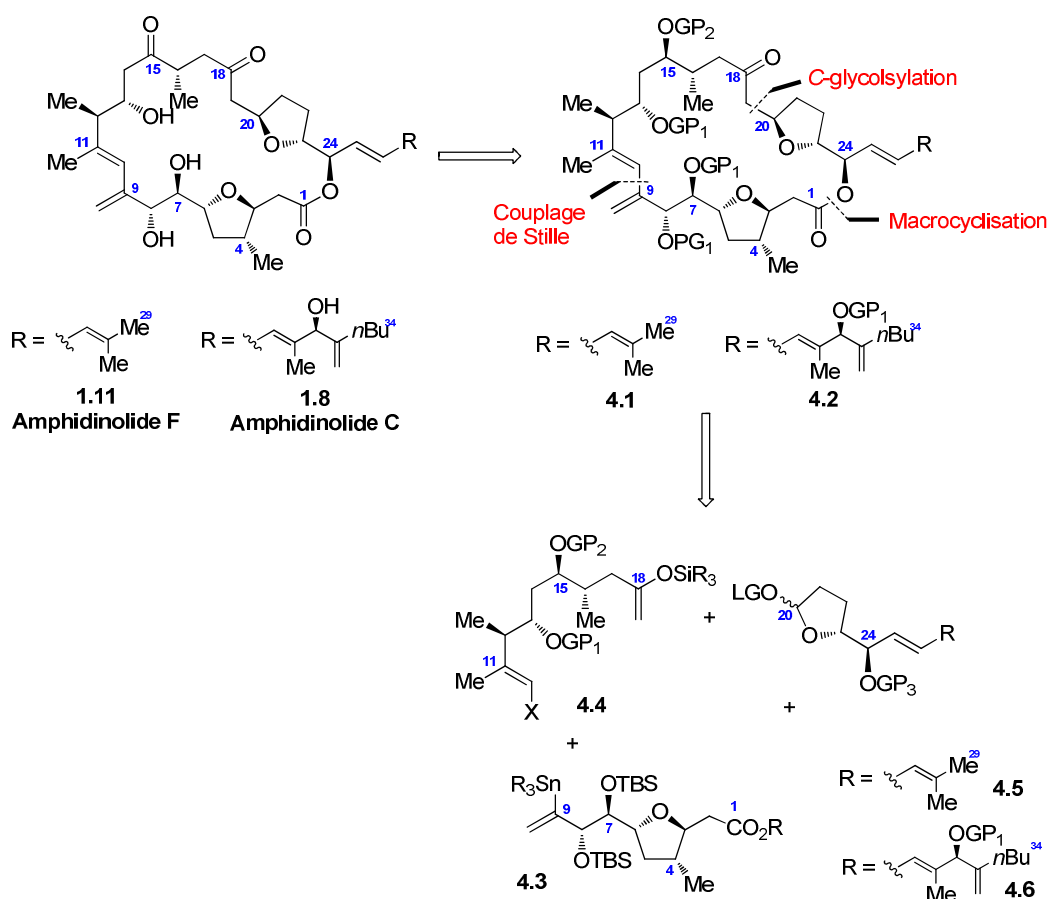


Schéma 48 : Rétrosynthèse des Amphidinolides C et F.

Les amphidinolides C et F seraient obtenus par oxydation sélective de la position 15 et déprotections finales des macrocycles **4.2** et **4.1** respectivement. La formation de ces macrocycles serait envisagée par une stratégie reposant sur trois déconnexions :

- Un couplage de Stille permettrait de former la liaison C9-C10 et d'installer le délicat motif du diène *exo*.
- Une réaction de C-glycosylation pourrait conduire à la formation de la liaison C19-C20, formant ainsi le cycle 2,5-*trans* THF aux positions C20-C23.
- Enfin une réaction de macrocyclisation permettrait de clore le squelette des macrocycles **4.1** et **4.2**.

Notre stratégie impose donc la préparation des fragments C1-C9 (**4.3**), C10-C19 (**4.4**) et enfin des fragments C20-C34 (**4.6**) et C20-C29 (**4.5**) pour la construction des amphidinolides C et F respectivement. Il est à noter qu'une stratégie commune sera développée vers **4.6** et **4.5**, augmentant la convergence de cette approche.

Nous allons à présent présenter la synthèse de ces quatre fragments.

Il est à noter que les travaux concernant la synthèse du fragment C1-C9 ont été réalisés et publiés avant le début de cette thèse. Ils ne seront donc pas discutés en tant que résultat. Néanmoins ils seront présentés dans la partie suivante afin d'illustrer les méthodes présentées ci-dessus.

## 2.2. Synthèse du fragment C1-C9

En 2010, notre laboratoire publie sa contribution à la synthèse des amphidinolides C et F en publiant la préparation du fragment C1-C9.<sup>63</sup> Cette approche repose sur la formation du cycle 2,5-*trans* THF par une réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama d'un silyloxyfurane sur le glycéraldéhyde protégé sous forme d'acétonide.<sup>64</sup> Enfin une réaction de C-glycosylation diastéréosélective a permis d'installer la fonction ester en C1.

L'aldéhyde **4.7** a été exposé au silyloxyfurane **4.8** en présence de triflate de triméthylsilyl pour donner l'intermédiaire **4.9** avec une sélectivité modeste (rd = 3:1). Une réduction à l'hydrogène en présence de palladium sur charbon a permis d'installer efficacement le centre en C4 avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 20:1). Une protection du triol résiduel a donné la butyrolactone **4.10**. Celle-ci a ensuite été transformée en acétate de lactol **4.11** puis engagée dans une réaction de C-glycosylation à l'aide de l'oxazolidinthione **4.12**. Une méthanolyse a permis d'obtenir le 2,5-*trans* THF **4.13** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 20:1). Une séquence réactionnelle de déprotection de l'alcool primaire, oxydation et exposition de l'aldéhyde au réactif de Bestmann-Ohira (**3.32**) a conduit à l'alcyne **4.15**. Enfin une hydrostannylation réalisée dans les conditions de Kazmaier<sup>65</sup> a fourni régiosélectivement le stannane **4.16** (**4.16/4.17** = 4:1) achevant ainsi la synthèse du fragment C1-C9 (Schéma 49).

---

<sup>63</sup> Ferrié, L.; Figadère, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4976-4979.

<sup>64</sup> Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G., *et al. Tet. Lett.* **1989**, *30*, 5325-5328.

<sup>65</sup> Kazmaier, U.; Schauss, D.; Pohlman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1017-1019.

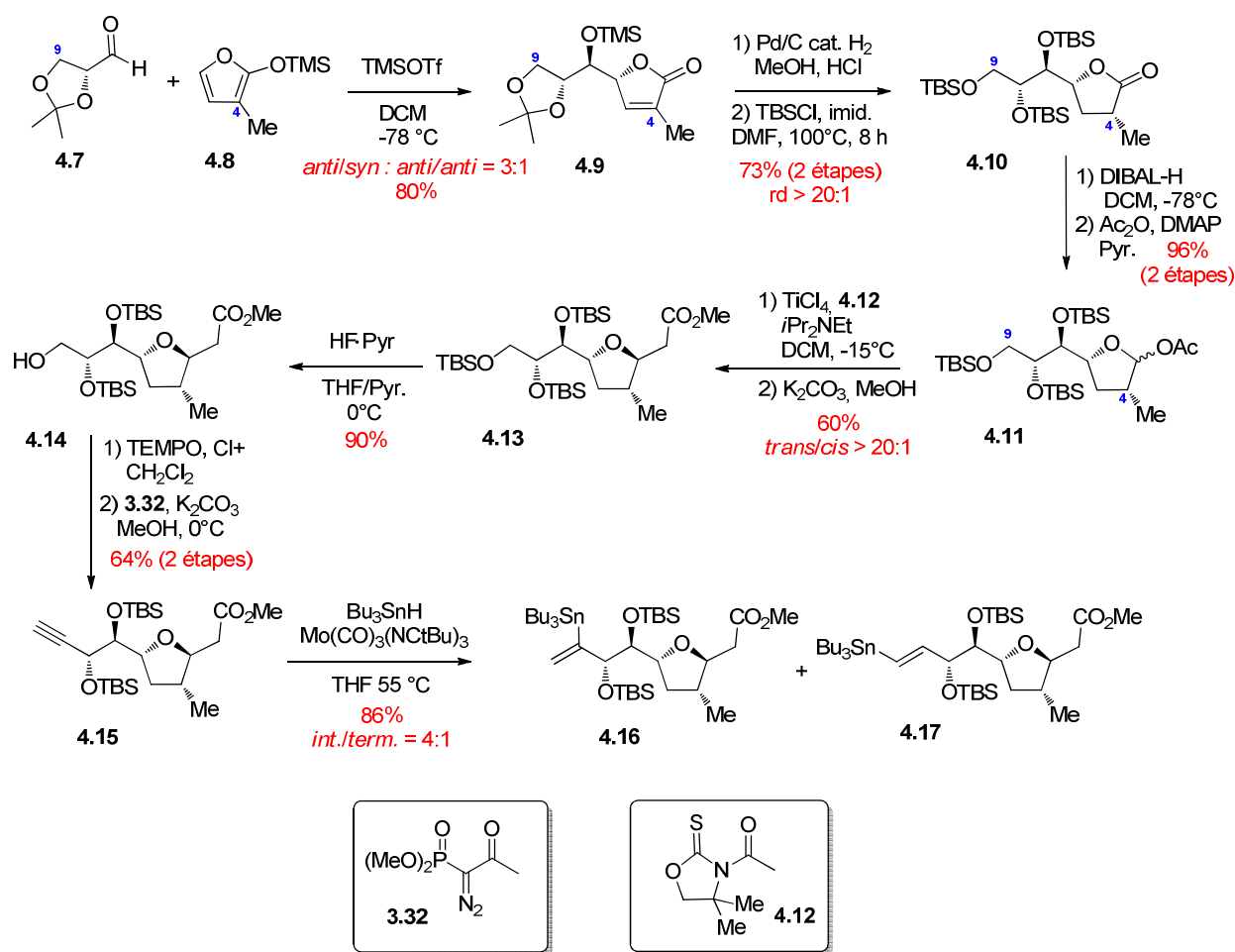


Schéma 49 : Synthèse du fragment C1-C9 des amphidinolides C et F par notre laboratoire.

Nous allons voir à présent de manière détaillée les résultats obtenu lors de la synthèse des fragments C10-C19 et C20-C29/C34.

## Chapitre 5 : Synthèse des fragments C10-C19 et C20-C29/C34.

### 1. Synthèse du fragment C10-C19

#### 1.1. Rétrosynthèse générale

Notre synthèse du fragment C10-C19 repose sur des réactions d'ouverture d'époxydes successives afin d'installer la relation *anti* aux positions 12-13 et 15-16 (Schéma 50).

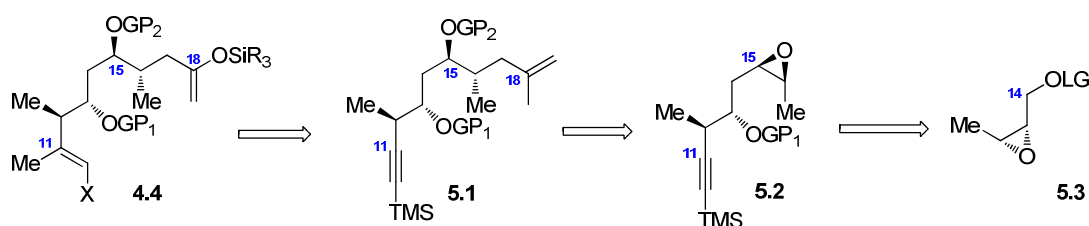


Schéma 50 : Rétrosynthèse du fragment C10-C19.

Ainsi le fragment **4.4** pourrait être obtenu par fonctionnalisation de la triple liaison présente dans **5.1** et coupure oxydante du méthylène en position 18. Cet intermédiaire serait issu de l'ouverture de l'époxyde **5.2**. Ce dernier serait élaboré par différentes ouvertures d'époxydes à partir de **5.3**. Enfin, ce dernier pourrait être obtenu par une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless. Une protection orthogonale aux positions 13 et 15 sera envisagée, afin de libérer la fonction cétone en position 18 présente dans le squelette naturel.

La réaction d'époxydation asymétrique des alcools allyliques de Sharpless étant une des réactions clés au cours de nos travaux, un bref rappel bibliographique lui sera consacré.

#### 1.2. Epoxydation asymétrique des alcools allyliques de Sharpless

En 1980, l'équipe de Barry Sharpless publie pour la première fois la réaction d'époxydation asymétrique des alcools allyliques.<sup>66</sup> Bien que stoechiométrique dans un premier temps, cette méthode est rendue catalytique en 1986.<sup>67</sup> (Schéma 51)

<sup>66</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

<sup>67</sup> Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.

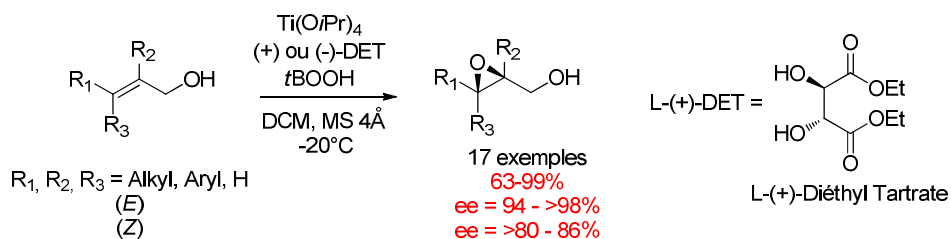


Schéma 51 : Equation générale de l'époxydation asymétrique de Sharpless.

Les alcools allyliques sont époxydés de manière énantiosélective, avec une préférence pour les doubles liaisons (*E*), par un complexe chiral obtenu entre du titane (IV), un tartrate comme source de chiralité et un hydroperoxyde. Cette méthode bien qu'inédite à cette époque, présente de nombreux intérêts : elle est catalytique, peu coûteuse, transposable à grande échelle, compatible avec de nombreux substrats, donne accès aux deux énantiomères et enfin prédictible. En effet un modèle prédictif pour le choix du tartrate (D ou L) en fonction de la face d'époxydation a été proposé.<sup>68</sup> (Schéma 52)

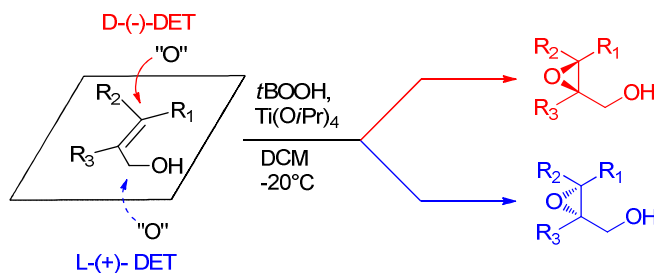


Schéma 52 : Modèle prédictif pour le choix du tartrate dans l'époxydation de Sharpless.

Bien que la structure du catalyseur ne soit pas entièrement prouvée une hypothèse basée sur les études mécanistiques de Sharpless semble communément admise.<sup>69</sup> Cette hypothèse invoque un catalyseur binucléaire de titane incorporant deux unités tartrate (**A**), la complexation de l'alcool allylique et de l'hydroperoxyde donne l'intermédiaire **B**. Ce dernier permet l'époxydation de la face inférieure de l'oléfine donnant le complexe **C**. Une décomplexation permet de redonner l'intermédiaire **A** et de libérer l'époxyde. (Schéma 53)

<sup>68</sup> Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M., *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765-5780.

<sup>69</sup> Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 113-126.

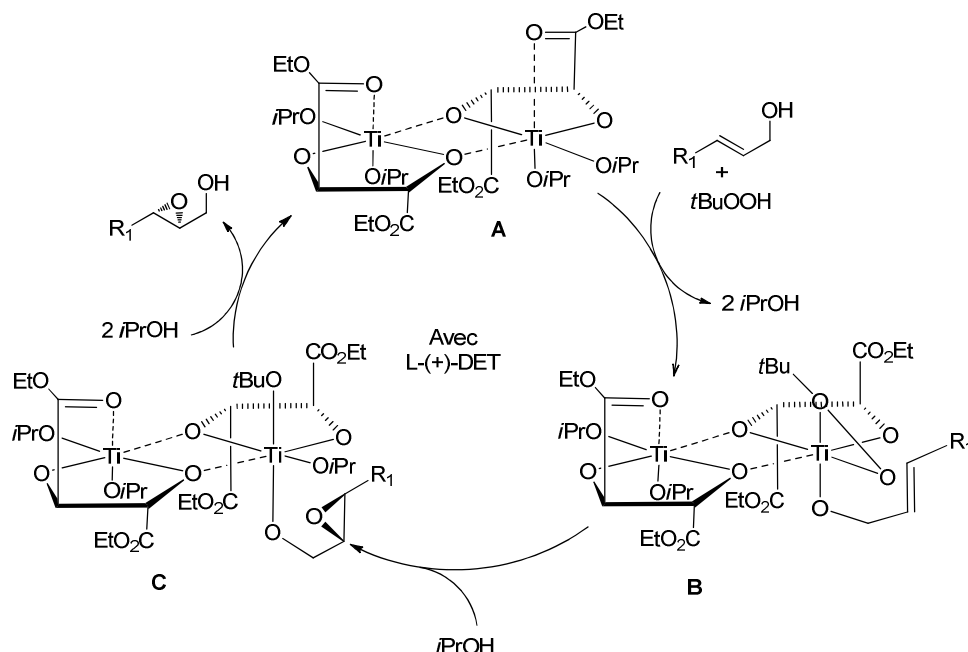


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour l'époxydation de Sharpless.

Du fait de la puissance de cet outil et de sa grande robustesse, cette méthode s'est donc imposée auprès des chimistes de synthèse comme une des grandes réactions du siècle dernier, propulsant son inventeur sur les marches de Stockholm en 2001.

### 1.3. Préparation du fragment C10-C19.

La synthèse débute par la réduction ménagée du 2-butyn-1-ol par l'hydrogène en présence du catalyseur de Lindlar afin d'obtenir **5.5**. L'alcool allylique (*Z*) a ensuite été époxydé dans les conditions de Sharpless<sup>68</sup> pour former l'époxyde **5.6**. L'alcool a été transformé en sulfonate pour fournir les composés **5.7** et **5.8**. L'analyse de **5.7** par HPLC chirale a permis de mesurer l'excès énantiomérique de cet époxyde (ee = 92%) (Schéma 54).

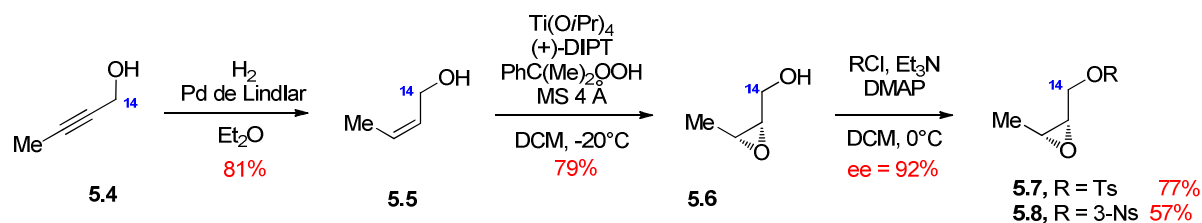


Schéma 54 : Préparation des epoxydes chiraux **5.7** et **5.8**.

Une dépendance de l'excès énantiomérique avec l'hydroperoxyde employé a été remarquée ici. En effet l'analyse du sulfonate **5.7** époxydé à l'aide de l'hydroperoxyde de *tert*-

butyle montre un excès énantiomérique de seulement 86% contre 92% dans le cas de l'hydroperoxyde de cumyle.

Par ailleurs, des essais d'enrichissement par cristallisation sur le composé **5.8** n'ont pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique. En effet ce composé a montré une tendance de cristallisation sous forme racémique plutôt que sous forme énantiopure puisqu'une chute de l'excès énantiomérique après recristallisation a été observée: ee = 86% après la 1<sup>ère</sup> recristallisation puis ee = 80% après la 2<sup>ème</sup> recristallisation. Ces deux sulfonates ont pu néanmoins être utilisés dans la suite de la séquence.

Les sulfonates **5.7** et **5.8** ont été ouverts de manière entièrement régiosélective par un *ate*-complexe d'aluminium du triméthylsilylacétylène selon des conditions décrites par Khuong-Huu.<sup>70</sup> Un traitement à l'hydruire de sodium (NaH) du  $\beta$ -hydroxysulfonate intermédiaire a permis de conduire à l'époxyde **5.9**. Cet époxyde a de nouveau été ouvert par le bromure de (Z)-1-propényl-magnésium en présence de CuI, pour conduire à l'alcool homoallylique **5.10** sous forme d'un seul régioisomère. Une époxydation de l'oléfine (Z) par le diacétylacétonate de vanadium en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyl conduit à l'époxyde **5.11** sous forme d'un seul diastéréoisomère. (Schéma 55)

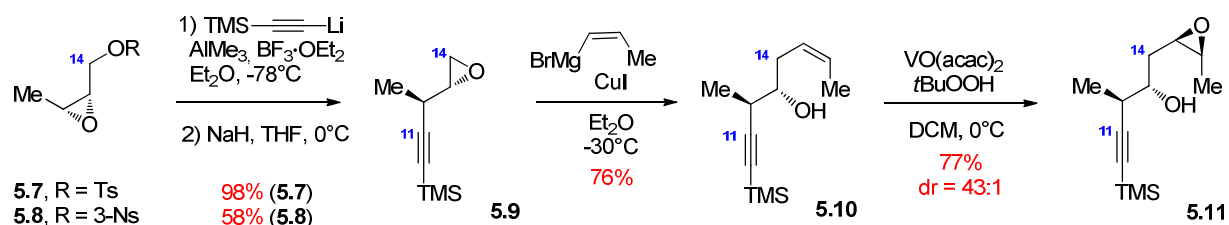


Schéma 55 : Synthèse de l'époxyde **5.11**.

L'analyse du brut réactionnel par GC/MS a montré une diastéréosélectivité de 43:1 pour le diastéréoisomère d'intérêt **5.11** par comparaison avec un mélange (1:1) de diastéréoisomères obtenu par époxydation au *m*-CPBA. Cette diastéréosélectivité peut être expliquée par un état de transition cyclique (**ET.1**) comme proposé par Mihelich lors de son étude sur l'époxydation diastéréosélective des alcools homoallyliques par le vanadium (II).<sup>71</sup> Cette étude établie clairement une sélectivité plus importante dans le cas de l'époxydation d'oléfines (Z) (Schéma 56).

<sup>70</sup> Skrydstrup, T.; Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F. *Tet. Lett.* **1990**, 31, 7145-7148.

<sup>71</sup> Mihelich, E. D.; Daniels, K.; Eickhoff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7690-7692.



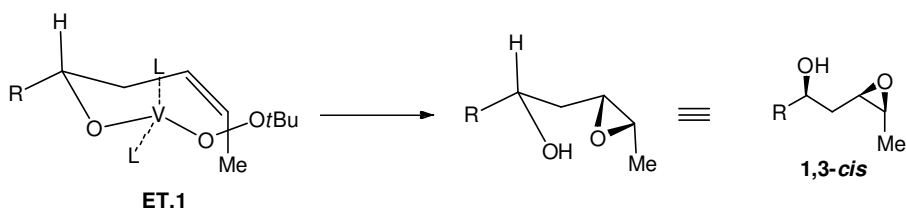


Schéma 56 : Modèle proposé par Mihelich pour l'époxydation diastéréosélective au vanadium.

Pour la suite de la synthèse, une protection de l'alcool secondaire sous forme de -TBS a permis de d'obtenir l'époxyde **5.12**. Cet intermédiaire a ensuite été ouvert par le chlorure de 2-méthyl-allyl magnésium en présence de CuI pour former le composé **5.13** accompagné de 12% de son régio-isomère d'ouverture en C15 (**5.13a**) (Schéma 57).

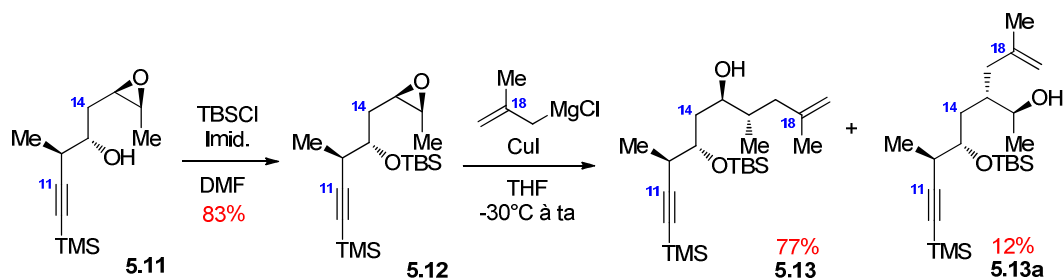
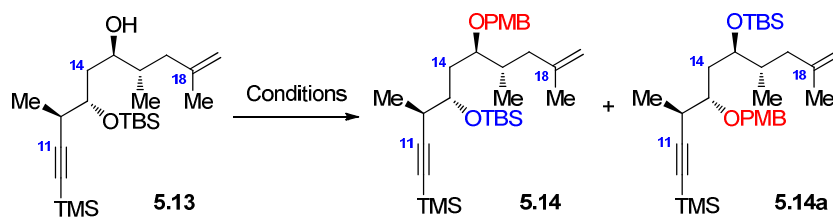


Schéma 57 : Préparation de l'alcool **5.13**.

A ce stade de la séquence une protection orthogonale de l'alcool en C15 était requise. Un groupement *para*-méthoxy-benzyl (-PMB) a tout d'abord été envisagé à cette position. Seulement, ce groupement n'a pas pu être introduit de manière efficace en raison d'une migration du groupement -TBS de la position 13 à 15 résultant en un mélange inséparable d'isomères et ce malgré les différentes conditions envisagées (Tableau 3) :



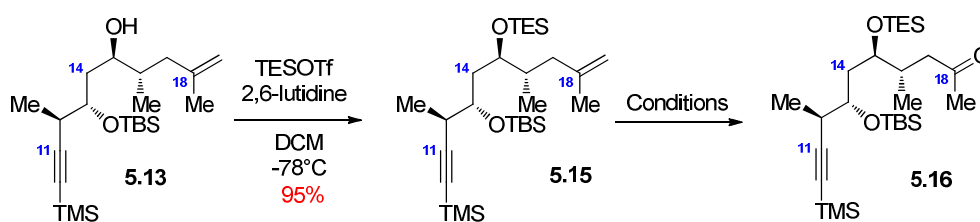
Entrée	Conditions	Ratio	Rdt
		(5.14:5.14a)	(5.14+5.14a)
1	NaH/PMBCl / TBAI	0:100	40%
2	PMBI / Ag <sub>2</sub> O	-	Pas de réaction
3	PMBO-lepidine / APTS	-	Dégradation
4	PMBO(CNH)Cl <sub>3</sub> / APTS	-	Pas de réaction
5	PMBO(CNH)Cl <sub>3</sub> / TfOH cat.	-	Dégradation
6	PMBO(CNH)Cl <sub>3</sub> / La(OTf) <sub>3</sub>	60:40	60%
7	PMBO(CNH)Cl <sub>3</sub> / Sc(OTf) <sub>3</sub>	70:30	40%
8	PMBO(CNH)Cl <sub>3</sub> / Yb(OTf) <sub>3</sub>	80:20	43%

Tableau 3 : Essais d'introduction du groupement -OPMB en C15.

Des conditions de protection classique en milieu basique par alkylation (Entrée 1) ont conduit à une migration totale du –TBS. Une variante utilisant l'oxyde d'argent (Entrée 2) n'a pas donné de résultat ici, de même pour la méthode de Paquette utilisant des dérivés *para*-méthoxybenzyles de la lepidine (Entrée 3).<sup>72</sup> L'utilisation des trichloroacétimides en milieu acide de Brønsted (Entrées 4-5) s'est révélée infructueuse. L'utilisation d'acides de Lewis dérivés de lanthanides (Entrées 6-8) a permis de limiter cette migration sans toutefois la supprimer de manière définitive.

Afin de contourner cette difficulté un groupement alternatif a été envisagé. Après inspection attentive de notre stratégie un groupement triéthylsilyle (-TES) a finalement été retenu pour protéger l'alcool en C15. Celui-ci a été installé de manière efficace, sans migration du –TBS en utilisant le triflate de triéthylsilyle. L'intermédiaire **5.14** en main nous sommes concentrés sur la coupure oxydante du méthylène *exo* présent en position 18. Pour cela, deux méthodes ont été inspectées : l'ozonolyse et la dihydroxylation suivie de la coupure oxydante du diol correspondant. Une partie de ces résultats est consignée dans le tableau suivant (Tableau 4) :

<sup>72</sup> Stewart, C. A.; Peng, X.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2008**, 3, 433-437.



Entrée	Réactifs	Rdt (5.16)
1	OsO <sub>4</sub> / NMO puis NaIO <sub>4</sub>	30%
2	AD Mix puis OsO <sub>4</sub>	40%
3	AD Mix puis Pb(OAc) <sub>4</sub>	36%
4	OsO <sub>4</sub> / NaIO <sub>4</sub> / 2,6-lutidine	43%
5	O <sub>3</sub> (Rouge Soudan) puis Me <sub>2</sub> S	dégradation
6	O <sub>3</sub> (Rouge Soudan) puis Et <sub>3</sub> N	10%
7	O <sub>3</sub> (Rouge Soudan) puis PPh <sub>3</sub>	50%
8	1) O <sub>3</sub> (Rouge Soudan) puis NaBH <sub>4</sub> 2) DMP	28%
9	O <sub>3</sub> (1 eq) puis Et <sub>3</sub> N	67%

Tableau 4 : Conditions utilisées pour la coupure oxydante du méthylène *exo* en C18.

Les méthodes de dihydroxylation (Entrées 1-4) ont permis d'obtenir la méthylcétone **5.16** avec de faibles rendements et des temps de réaction relativement importants (> 96 h). L'ozonolyse de notre substrat en présence d'un indicateur de fin de réaction (ici le rouge soudan) suivie d'un traitement réducteur par différents agents (Entrées 5-8) n'a guère amélioré nos précédents résultats. C'est finalement une méthode décrite par Wender pour la synthèse de la bryostatine <sup>73</sup> qui nous a permis d'obtenir la méthylcétone **5.16** de manière appréciable et reproductible. L'oléfine **5.15** a été exposée, *via* une solution titrée, à un équivalent d'ozone. Un traitement de l'ozonide intermédiaire par la triéthylamine <sup>74</sup> a permis de conduire à **5.16** avec un rendement de 67%.

Cette méthylcétone en main, la suite de la séquence réactionnelle a été poursuivie.

<sup>73</sup> Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9228-9231.

<sup>74</sup> Hon, Y.-S.; Lin, S.-W.; Lu, L., *et al. Tetrahedron* **1995**, 51, 5019-5034.

La triple liaison présente dans **5.16** a été libérée dans des conditions spécifiques utilisant le nitrate d'argent en présence de cyanure de potassium comme suggéré par Carreira<sup>75</sup> pour obtenir **5.17**. Des conditions plus classiques ( $K_2CO_3/MeOH$ ) ont entraîné une déprotection du –TES suivie par une condensation sur la cétone en position 18. (Schéma 58)

Le composé **5.17** en main nous nous sommes attachés à la fonctionnalisation de cet alcyne terminal en motif (Z)-1-iodopropène correspondant. Malheureusement la méthode de carboalumination catalysée au zirconium de Negishi<sup>76</sup> et son amélioration par Wipf,<sup>77</sup> via l'ajout d'eau, n'ont pu permettre l'obtention du composé **5.20**. De manière analogue une stratégie de stannylcupration/méthylation a également été inspectée sans conduire à plus de résultat. C'est finalement une séquence de stannylsilylation catalysée au palladium (0) qui a été mise en place, cette alternative ayant donné des résultats satisfaisant lors d'études synthétiques menées par Pattenden<sup>78</sup> et Williams.<sup>79</sup>

Ainsi l'alcyne **5.17** a été traité par du TMS-SnBu<sub>3</sub> en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> au reflux du THF, délivrant après iodolyse, l'iodure vinylique **5.18**. Un déplacement de cet iodure par le diméthylcuprate de lithium a fourni l'oléfine trisubstituée **5.19** sans altération de la cétone en C18. Finalement une iodolyse du vinylsilane résiduel a permis de terminer cette séquence de fonctionnalisation et d'achever la synthèse du fragment C10-C19 (**5.20**) (Schéma 58).

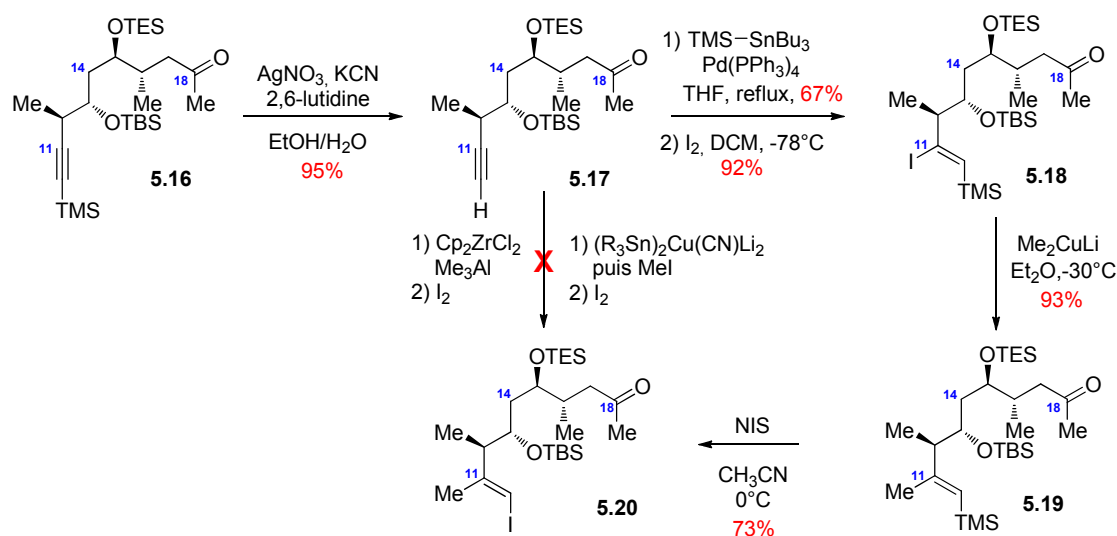


Schéma 58 : Fin de la synthèse du fragment C10-C19 (**5.20**).

<sup>75</sup> Carreira, E. M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.

<sup>76</sup> Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254 ; Rand, C. L.; Van Horn, D. E.; Moore, M. W., *et al. J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093-4096.

<sup>77</sup> Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068-1071.

<sup>78</sup> Cid, B.; Pattenden, G. *Synlett* **1998**, 540-542.

<sup>79</sup> Williams, D. R.; Walsh, M. J.; Miller, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038-9045.

Nous allons à présent développer les résultats sur la synthèse du dernier fragment de cette approche. Au vu de la moindre complexité de la chaîne latérale de l'amphidinolide F par rapport à celle de l'amphidinolide C, une voie d'accès à l'amphidinolide F sera dans un premier temps privilégiée et servira de modèle à la synthèse de l'amphidinolide C.

## 2. Synthèse du fragment C20-C29

### 2.1. Approche *via* des cétones propargyliques

#### 2.1.1. Rétrosynthèse générale

Le fragment C20-C29 (**4.5**) pourrait être obtenu par réduction diastéréosélective de la cétone propargylique **5.21**, puis réduction de la triple liaison en position 26. Cette dernière pourrait être préparée par addition d'un composé organométallique (**5.23**) sur un dérivé lactonique (**5.22**), synthétisé à partir de l'acide D-glutamique (Schéma 59).

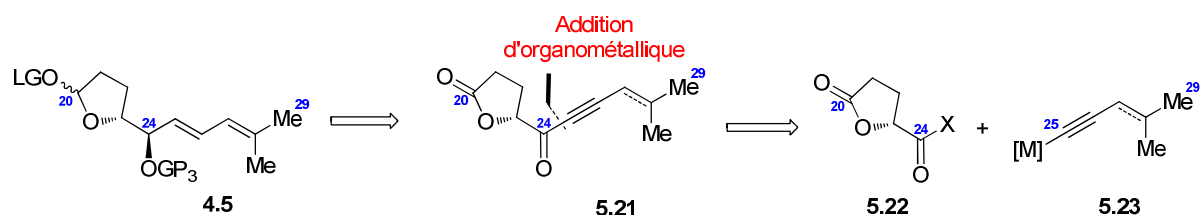


Schéma 59 : Rétrosynthèse du fragment C20-C29.

Cette approche a été déclinée dans la version  $\gamma$ - $\delta$ -conjuguée ou non de **5.21**. Ces deux sous-approches vont être à présent discutées.

### 2.1.2. Synthèse via la cétone propargylique $\gamma,\delta$ -insaturée 5.26.

La préparation du composé **5.24** a donc été envisagée par réduction de la triple liaison présente dans **5.25**. Cet intermédiaire serait issu de la réduction diastéréosélective de la cétone propargylique **5.26** (Schéma 60).

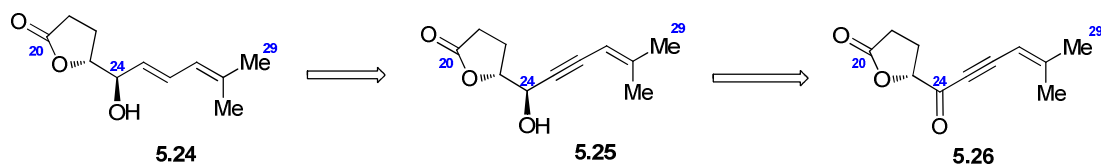


Schéma 60 : Séquence envisagée pour l'installation du motif diènyl-alcool.

La séquence a donc débuté avec la diazotation de l'acide D-glutamique,<sup>80</sup> qui a été transformé en carboxyl-butylolactone puis converti en chlorure d'acide correspondant (**5.28**). En parallèle, une réaction de Corey-Fuchs<sup>81</sup> réalisée sur l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé commercial **5.29** a conduit au composé dibromé **5.30**. Cet intermédiaire a aussitôt été mis en réaction avec du *n*-butyllithium, puis trans-métallé par du chlorure de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ) à basse température. Le chlorure d'acide **5.28** a ensuite été ajouté à la solution de zincique et la cétone propargylique **5.26** a ainsi été obtenue. (Schéma 61)

Des essais de réduction diastéréosélective par le L-selectride et le catalyseur de Noyori n'ont pas donné de sélectivité dans le cas de la réduction de **5.26**, seul un mélange de diastéréoisomères (rd = 1,6:1) a été obtenu. De plus, la réduction de la triple liaison par le Red-Al n'a pas conduit au composé **5.24** de manière efficace, une réduction complète de la lactone étant observée, alors qu'une réduction partielle en lactol était espérée.

Au vu de notre incapacité à réduire sélectivement **5.26**, fait expérimental également rapporté par l'équipe de Clark lors la synthèse de ce fragment,<sup>37</sup> nous avons donc envisagé de modifier légèrement notre stratégie et d'effectuer la réduction diastéréosélective sur une cétone diènique et non plus propargylique.

Une première alternative a été de préparer la cétone diènique **5.32** à partir de la cétone propargylique **5.26**, par une méthodologie de *trans*-hydrosilylation suivie d'une protodémétallation.<sup>82,83</sup> Malheureusement la cétone **5.32** n'a pu être obtenue dans ces

<sup>80</sup> Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449-1452.

<sup>81</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tet. Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

<sup>37</sup> Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1460-1463.

<sup>82</sup> Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727.

<sup>83</sup> Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.

conditions. (Schéma 61) Une autre voie d'accès vers la cétone diénique **5.32** a donc été envisagée.

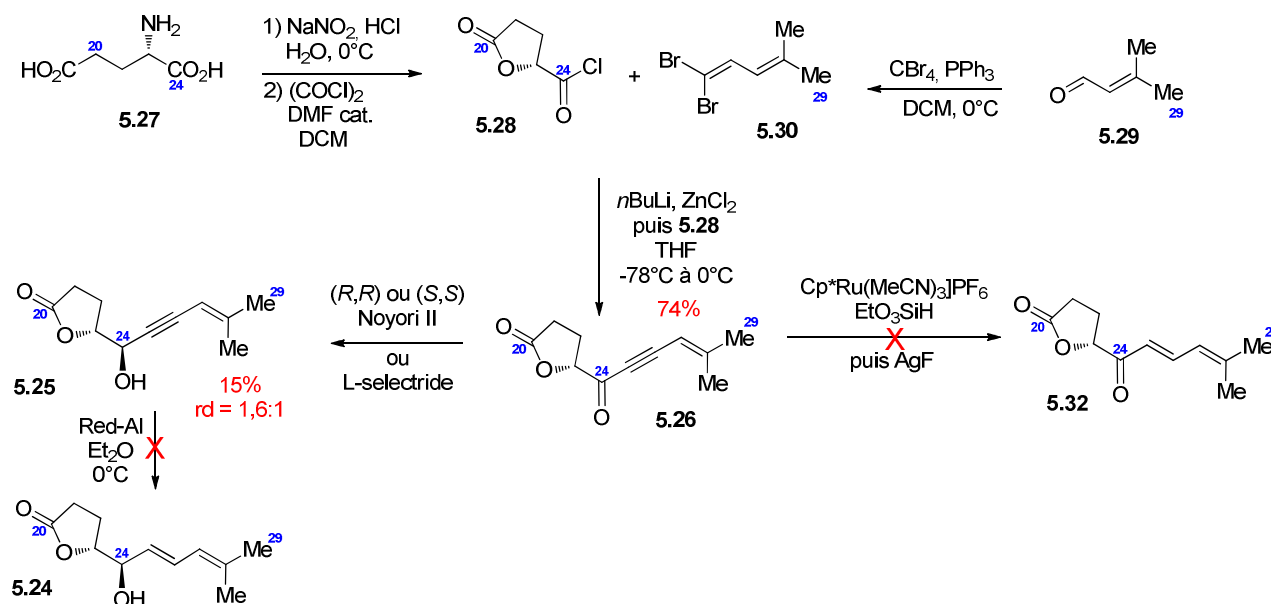


Schéma 61 : Synthèse et fonctionnalisation de la cétone **5.26**.

### 2.1.3. Synthèse via la cétone propargylique $\gamma,\delta$ -saturée **5.31**.

Dans cette adaptation de la précédente stratégie, le composé **5.24** serait cette fois obtenu par réduction diastéréosélective de la cétone diénique **5.32**. Cette cétone serait préparée par une isomérisation du système  $\pi$  présent dans **5.31**,<sup>84</sup> Enfin le composé **5.31** pourrait être préparé de manière similaire à celle décrite précédemment. (Schéma 62)

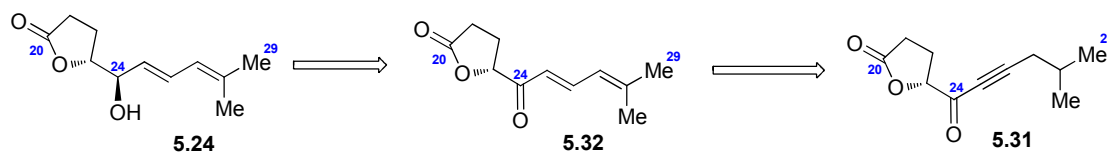


Schéma 62 : Séquence alternative pour l'installation du motif diényl-alcool.

La cétone propargylique **5.31** a donc été synthétisée en utilisant l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -saturé commercial **5.34** via une procédure analogue à celle présentée pour la synthèse de **5.26**. Cette cétone propargylique en main, une tentative de conversion de **5.31** en **5.32** a donc été envisagée.

<sup>84</sup> Rychnovsky, S. D.; Kim, J. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 2659-2660.

Même si la cétone diénique **5.32** a été obtenue avec de modestes rendements (55-66%) en utilisant des conditions proposés par Trost,<sup>85,86</sup> une racémisation du centre en C24 a été observée ( $\alpha_D = 0$ ) et confirmée par HPLC chirale. (Schéma 63)

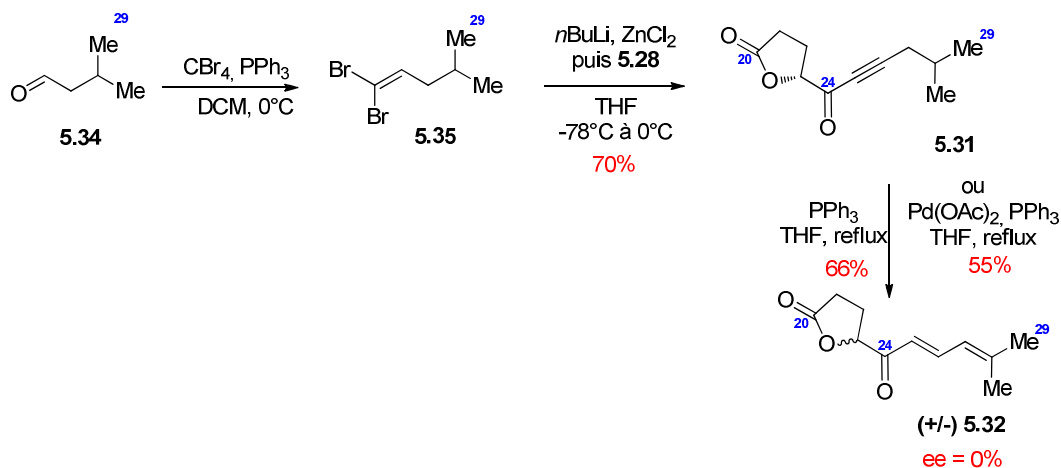


Schéma 63 : Différentes approches réalisées pour le fragment C20-C29.

Cette approche ayant conduit au fragment C20-C29 sous forme racémique, une autre approche a été envisagée afin de proposer une synthèse énantiosélective de ce fragment.

## 2.2. Approche *via* des cétones diéniques

### 2.2.1. Rétrosynthèse générale

Dans cette seconde approche nous avons choisi de conserver le même type de déconnection. Cette fois le composé **4.5** serait issu de la réduction diastéréosélective de la cétone diénique **5.32**. Cette cétone serait préparée cette fois-ci par addition d'un composé organométallique  $sp^2$  (**5.36**) sur un dérivé de l'acide D-glutamique (**5.22**). L'idée étant de diminuer l'hybridation en position 25 par rapport à notre précédente approche ( $sp^2$  vs  $sp$ ). (Schéma 64)

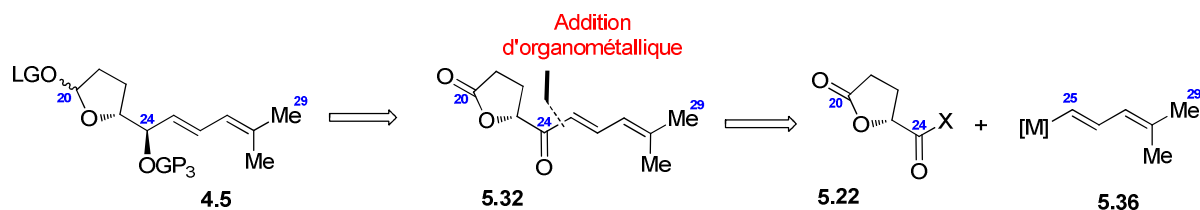


Schéma 64 : Seconde rétrosynthèse du fragment C20-C29.

<sup>85</sup> Trost, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301-2303.

<sup>86</sup> Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935.



Dans un premier temps, l'introduction directe de motifs vinyliques sur le chlorure d'acide **5.28** a été envisagée. Cependant malgré de nombreux essais dans différentes conditions, la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturé correspondante **5.37** n'a pu être obtenue. (Schéma 65)

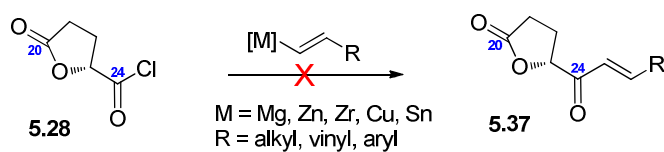


Schéma 65 : Essais de vinylation du composé **5.28** avec différents organométalliques.

Finalement, un couplage entre un acide boronique et un thioester a été envisagée pour préparer la cétone diénique **5.32** comme suggéré par Liebeskind et Srogl. Un rappel bibliographique sur cette réaction sera exposé dans la partie suivante.

### 2.2.2. Couplage de Liebeskind-Srogl

En 2000, Liebeskind et Srogl décrivent pour la première fois la préparation de cétone *via* un couplage palladocatalysé entre un thioester et un acide boronique.<sup>87</sup> (Schéma 66)

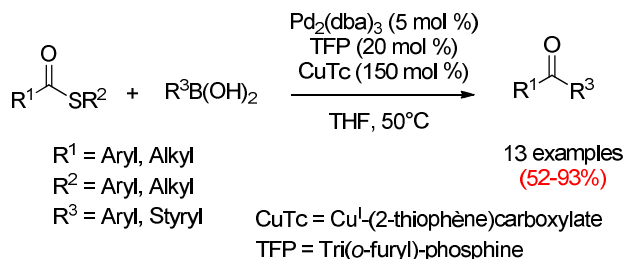


Schéma 66 : Equation générale du couplage de Liebeskind-Srogl.

La présence de palladium ne suffit pas à promouvoir le couplage, un additif à base de cuivre est nécessaire dans cette réaction : ici le cuivre 2-thiophénecarboxylate (CuTc). De plus contrairement au couplage de Suzuki, l'emploi d'une base oxygénée est délétère pour la réaction. Ces constats expérimentaux ont permis aux auteurs de proposer un mécanisme original pour cette réaction : le cuivre permet l'activation de la liaison C-S formant le complexe **D**, une addition oxydante du palladium (0) dans la liaison C-S donne l'intermédiaire acyl-palladium **E**. L'acide boronique transfère ensuite son résidu R<sup>3</sup> *via* un intermédiaire du type **F** générant un second acyl-palladium (**G**). Une élimination réductrice permet de donner le produit de couplage **H** et de clore le cycle catalytique.<sup>88,89</sup> (Schéma 67)

<sup>87</sup> Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.

<sup>88</sup> Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.

<sup>89</sup> Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554-3557.

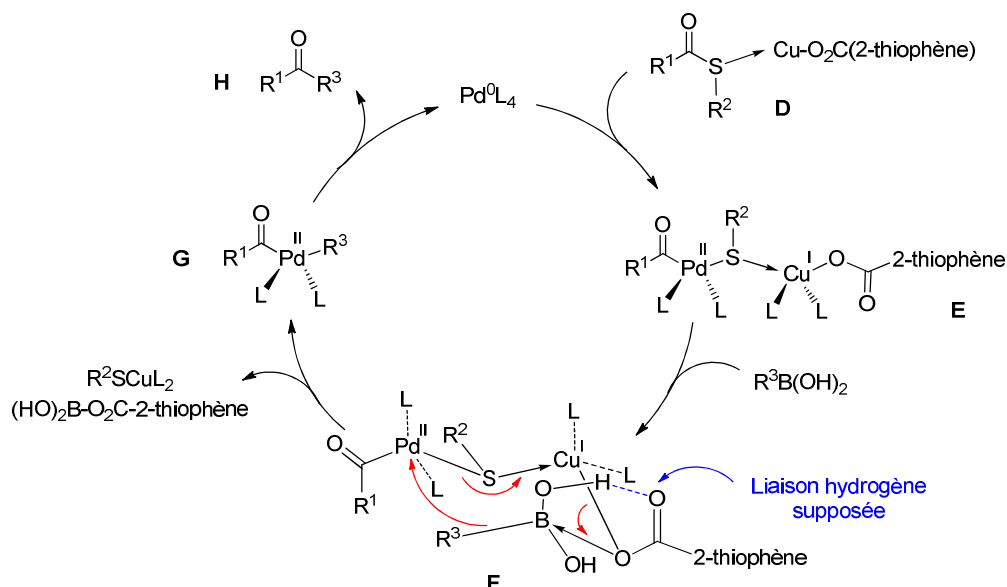


Schéma 67 : Mécanisme supposé du couplage de Liebeskind-Srogl.

Cette méthode présente l'avantage d'être conduite dans des conditions douces (sans base) supprimant ainsi le risque d'épimérisation, comme le montre cet exemple appliqué à la synthèse de peptides,<sup>90</sup> où aucune épimérisation de **5.39** n'a été observée par les auteurs. (Schéma 68)

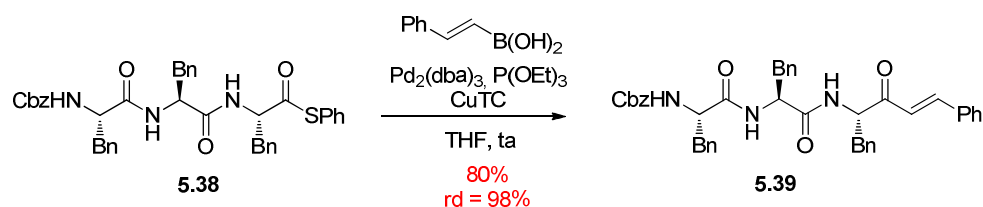


Schéma 68 : Exemple de couplage de Liebeskind-Srogl appliqué à un peptide.

Nous allons donc développer les résultats obtenus avec cette approche.

<sup>90</sup> Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1132-1140.

### 2.2.3. Synthèse du fragment C20-C29

Des essais préliminaires de couplage de Liebeskind-Srogl avec des acides boroniques commerciaux ou simple d'accès ont été réalisés afin d'évaluer le potentiel de cette réaction dans notre cas. Le thioester **4.37** a donc été préparé à partir de notre chlorure d'acide **4.33** puis mis en réaction avec des acides boroniques dans les conditions développées par Liebeskind. (Schéma 69)

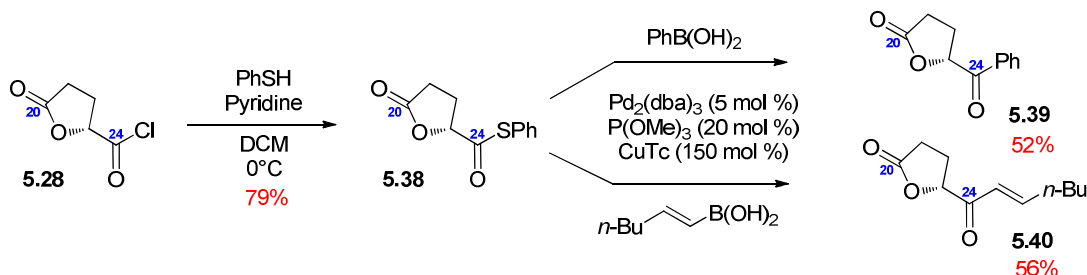


Schéma 69 : Tests de couplage de Liebeskind-Srogl appliqués à notre substrat.

A notre grande satisfaction, les composés **5.39** et **5.40** ont pu être obtenus avec de modestes rendements mais sans épimérisation du centre en position 23 au vu de l'analyse par HPLC chirale des cétones **5.39** et **5.40**. Ces résultats encourageants nous ont poussés à préparer l'acide boronique dérivant de **5.36** dont nous allons voir la préparation.

La préparation de cet acide boronique a été réalisée à partir d'une séquence adaptée de la synthèse de précurseurs des pyréthriinoïdes,<sup>91</sup> suivie de l'hydroboration de l'ényne **5.46**, décrit dans la littérature.<sup>92</sup>

La séquence débute par la déshydratation de l'hydrate de chloral (**5.41**) en chloral (**5.42**). Cet aldéhyde a ensuite été exposé à de l'*iso*-butène en présence de chlorure d'aluminium. L'estérification de l'alcool intermédiaire a donné l'acétate **5.43**. Une élimination en présence de zinc (0) a conduit au dichlorovinylique **5.44**. L'oléfine *exo* a ensuite été isomérisée vers le composé conjugué **5.45** par une catalyse acide. Enfin un traitement de ce dernier par du sodium métal dans le mésitylène permet après hydrolyse et distillation soignée d'obtenir l'ényne **5.46** ( $T_{eb} = 76-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Cet ényne a ensuite été hydroboré par le catécholborane (Cat.B-H) pour conduire au boronate **5.47** avec un rendement de 90% (estimé par RMN <sup>1</sup>H). (Schéma 70)

<sup>91</sup> Bitter, I.; Töke, L.; Bende, Z., *et al. Tetrahedron* **1984**, 40, 4501-4505.

<sup>92</sup> Shapiro, E. A.; Kalinin, A. V.; Ugrak, B. I., *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 709-713.

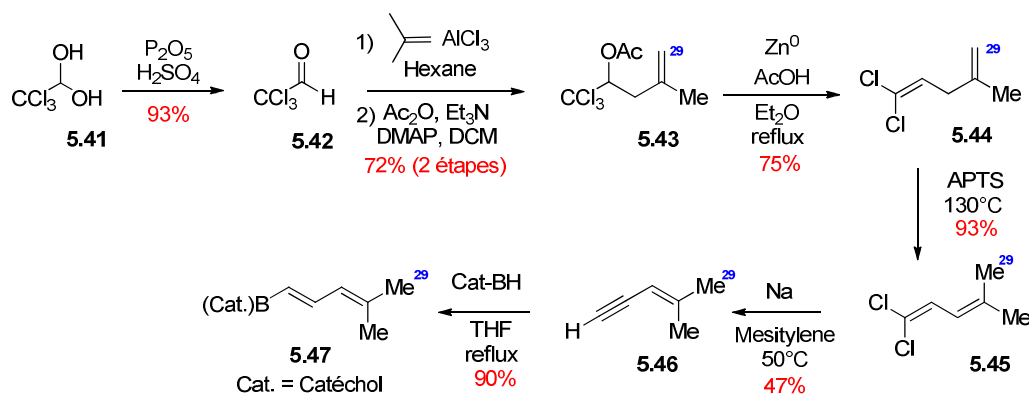


Schéma 70 : Préparation du boronate **5.47**.

Devant les avertissements de la littérature concernant la faible stabilité des acides boroniques de ce type,<sup>93,94,95</sup> le boronate **5.47** a donc été aussitôt mis en réaction avec le thioester **5.38** dans les conditions utilisées précédemment et en ajoutant de l'eau afin de permettre une hydrolyse *in situ* du boronate **5.47** en l'acide boronique correspondant. Ainsi la cétone diénique **5.32** a pu être obtenue sous forme énantiopure avec un rendement de 55% et un excès énantiomérique de 98% déterminé par HPLC chirale. Le rendement de cette réaction a pu être amélioré en utilisant un thioester plus déficient en électron, ici le thioester **5.48**. (Schéma 71)

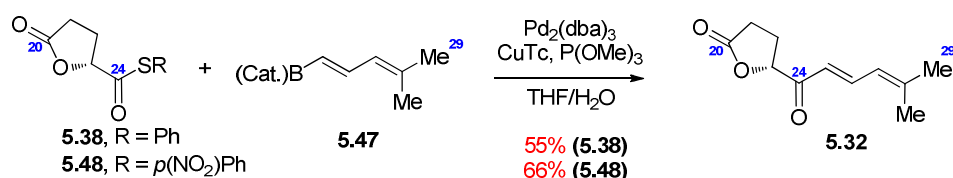


Schéma 71 : Préparation de la cétone diénique **5.32** par couplage de Liebeskind-Srogl.

Au terme de nombreuses expériences, la chaîne diénique de l'amphidinolide F a pu être introduite de manière efficace par l'utilisation d'un couplage de Liebeskind-Srogl entre un thioester dérivé de l'acide D-glutamique et un acide boronique diénique. La cétone clé **5.32** en main nous sommes attachés à la réduire de manière diastéréosélective afin d'installer le centre en C24. Nous allons développer ces résultats dans la partie suivante.

<sup>93</sup> Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4316-4324.

<sup>94</sup> Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2268-2278.

<sup>95</sup> Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S., *et al. Tetrahedron* **1995**, 51, 2435-2454.

#### 2.2.4. Installation du centre en C24 par réduction diastéréosélective

La problématique de cette étape de réduction était de parvenir à trouver un réactif qui soit à la fois : chimio-sélectif de la cétone vis-à-vis de la lactone ; régiosélectif au niveau de la réduction 1,2. Et enfin de présenter une bonne diastéréosélectivité en faveur de la face (*Si*) de la cétone. (Schéma 72)

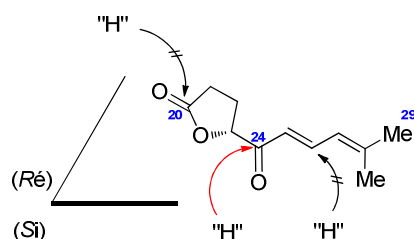


Schéma 72 : Aspect de sélectivité autour de la réduction de la cétone C24.

Un criblage de différents agents de réduction a donc été mis en place afin de trouver un réactif correspondant au cahier des charges précédent. (Tableau 5) Les résultats sont consignés dans le tableau suivant. Les conditions proposées par Luche<sup>96</sup> et sa variante au manganèse (Entrées 1-2) n'ont pas donné de diastéréosélectivité satisfaisante, malgré de très bons rendements globaux. Un hydrure encombré dérivé de l'aluminium tel que  $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$  (Entrée 3) n'a pas donné de résultats encourageants, de même que le L-selectride (Entrée 4) pourtant décrit comme réactif de choix pour ce type de transformation.

De manière intéressante une combinaison entre un silane et une quantité catalytique de TBAF dans l'HMPA, comme suggéré par Hiyama,<sup>97</sup> (Entrées 5-6) a permis de conduire au diastéréoisomère désiré avec une diastéréosélectivité largement supérieure (rd = 95:5).

<sup>96</sup> Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227 ; Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

<sup>97</sup> Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405-5415.+



Entrée	Réducteur	Rendement	Ratio (syn/anti)	Rendement isolé (syn)
1	NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub>	85%	61/39	52%
2	NaBH <sub>4</sub> /MnCl <sub>2</sub>	93%	48/52	45%
3	LiAlH(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>3</sub>	66%	50/50	33%
4	L-selectride	67%	85/15	42%
5	Et <sub>3</sub> SiH/TBAF	40%	90/10	34%
6	Ph <sub>3</sub> SiH/TBAF	-	95/5	67%

Tableau 5 : Criblage d'agent réducteur pour la réduction de **5.32**.

Ce système réducteur atypique repose sur l'activation du silane sous forme *ate*-complexe pour ensuite transférer un hydruire au carbonyle. Dans leur article, Hiyama *et. al.* se sont intéressés au mécanisme de cette réaction. L'étude de la cinétique de réaction montre une dépendance linéaire avec la concentration en HMPA de la réaction, donc une cinétique d'ordre 1. De plus, un important effet isotopique primaire a été observé dans cette réduction. Ces faits expérimentaux suggèrent un passage par un *ate*-complexe sous forme hexavalente [HSiR<sub>3</sub>F(HMPA)]<sup>-</sup> permettant le transfert d'hydruire.

La sélectivité peut être rationalisée du fait de la nature hypervalente du silicium dans cette réaction. Le réducteur ne peut donc effectuer de chélation avec le carbonyl de notre substrat et permet de délivrer le produit de Felkin-Ahn *via* un état de transition du type **ET.2**. (Schéma 73). De plus, l'encombrement stérique plus important de Ph<sub>3</sub>SiH par rapport à Et<sub>3</sub>SiH pourrait expliquer la différence de sélectivité entre ces deux silanes.

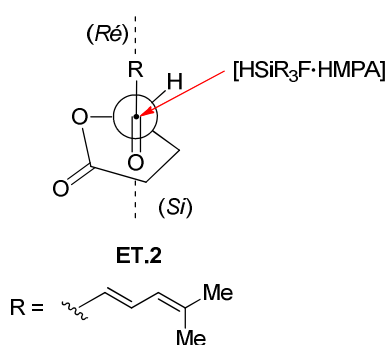


Schéma 73 : Etat de transition correspondant à la formation de **5.49**.

Le produit de réduction **5.49** en main nous avons pu terminer la séquence réactionnelle par une protection de l'alcool en C24 par un -TES donnant le composé **5.50**. La lactone a ensuite été transformée en acétate de lactol par une procédure « one-pot » décrite par Rychnovsky.<sup>98</sup> L'acétate de lactol **5.51** a ainsi été obtenu sous forme d'un mélange (1:1) d'épimères. (Schéma 74)

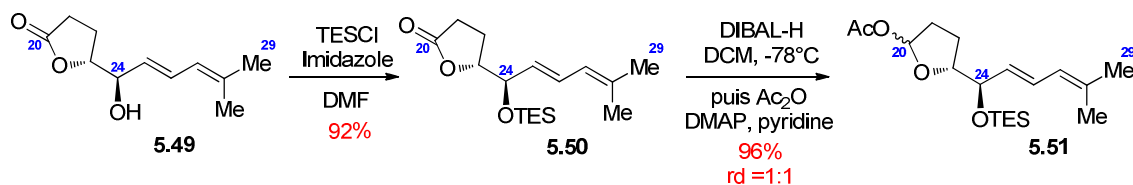


Schéma 74 : Fin de la synthèse du fragment C20-C29.

Ces conditions nous ont permis d'obtenir le squelette du fragment C20-C29 de manière relativement rapide (cinq étapes), les résultats concernant l'assemblage de ce fragment par C-glycosylation seront discutés dans la quatrième partie de ce chapitre. Les résultats obtenus pour la synthèse du fragment C20-C34 de l'amphidinolide C vont à présent être présentés.

<sup>98</sup> Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 65, 191-198.



### 3. Vers la synthèse du fragment C20-C34 de l'amphidinolide C

En parallèle des travaux menés sur l'assemblage du squelette macrocyclique de l'amphidinolide F, une voie d'accès à la chaîne latérale de l'amphidinolide C a été investiguée.

#### 3.1. Première approche vers le fragment C25-C34

##### 3.1.1. Rétrosynthèse générale

Au vu des résultats satisfaisant lors de l'incorporation du motif diénique de l'amphidinolide F (cf précédemment) par la méthode de Liebeskind, une approche similaire a été envisagée pour incorporer la chaîne latérale de l'amphidinolide C. La synthèse d'un acide boronique ou son précurseur comportant le squelette C25-C34 de l'amphidinolide C était donc requise.

Ainsi le composé **5.52** pourrait être obtenu par hydroboration de l'ényne correspondant. Le centre en C29 serait installé par ouverture réductrice de l'époxyde présent dans le composé **5.53**. L'ényne **5.53** pourrait être préparé à partir du composé **5.54** via une époxydation asymétrique de Sharpless. Enfin le motif diénique présent dans **5.54** serait élaboré à l'aide d'un couplage de Stille entre les composés **5.55** et **5.56**. (Schéma 75)

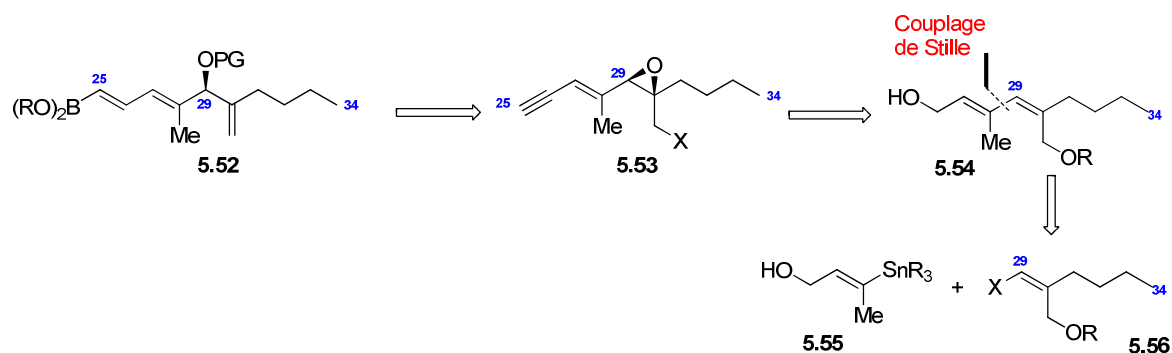


Schéma 75 : Rétrosynthèse de la chaîne latérale de l'amphidinolide C.

La préparation du fragment C25-C34 va maintenant être détaillée.

### 3.1.2. Préparation et epoxydation du diène 5.64.

La préparation de ce fragment a débuté de la manière suivante. Le 2-butyn-1-ol a été engagé dans une réaction de stannylcupration, selon des conditions décrites par Brückner,<sup>99</sup> pour conduire au stannane **5.57** avec un rendement modeste et accompagné d'un faible pourcentage de son régioisomère  $\alpha$  séparable par chromatographie. Par ailleurs, une réaction de carbo-cupration, comme suggéré par Duboudin,<sup>100</sup> réalisée sur l'alcool propargylique avec le bromure de *n*-butylmagnésien en présence de cuivre (I) suivie par une iodolyse a conduit au composé **5.58**. L'alcool a ensuite été protégé sous forme de -TBS pour donner **5.59**. Un couplage de Stille, dans sa version améliorée par Liebeskind<sup>56,57</sup> qui sera détaillée plus précisément dans la prochaine partie, a permis d'obtenir le diène **5.60** avec un rendement satisfaisant de 69%. (Schéma 76)

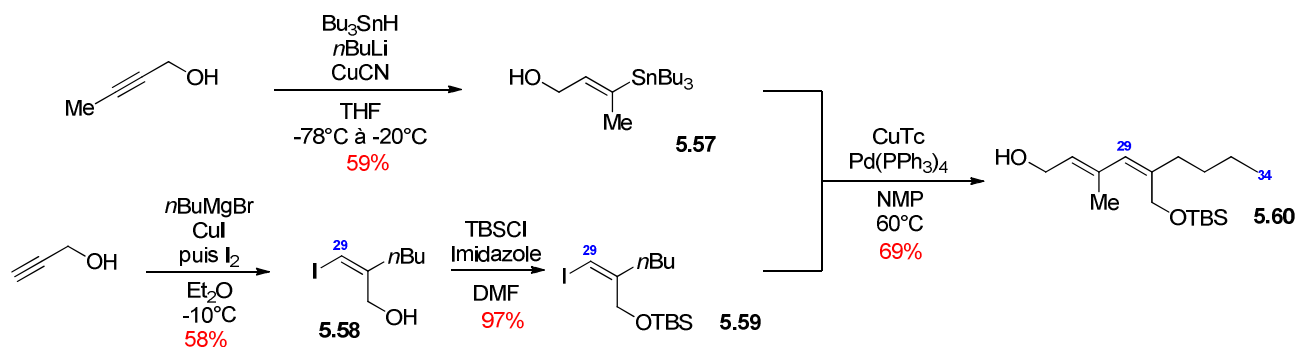


Schéma 76 : Synthèse du diène **5.60** par couplage de Stille.

Ensuite, le composé **5.60** a été transformé en l'ényne correspondant. Pour cela, l'alcool primaire présent dans **5.60** a été oxydé dans les conditions de Swern pour donner l'aldéhyde **5.61**. Cet aldéhyde a été engagé dans une réaction de Corey-Fuchs de manière séquentielle. Un traitement de cet aldéhyde par le tetrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine a permis d'obtenir la très instable *gem*-dibromo oléfine **5.62** qui a été immédiatement traitée par du *n*-butyllithium pour fournir l'ényne **5.63**. Finalement, une déprotection en présence de TBAF a conduit au composé **5.64**. (Schéma 77)

<sup>99</sup> Burghart, J.; Sorg, A.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6469-6483.

<sup>100</sup> Duboudin, J. G.; Jousseau, B.; Bonakdar, A., *et al. J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 227-232.

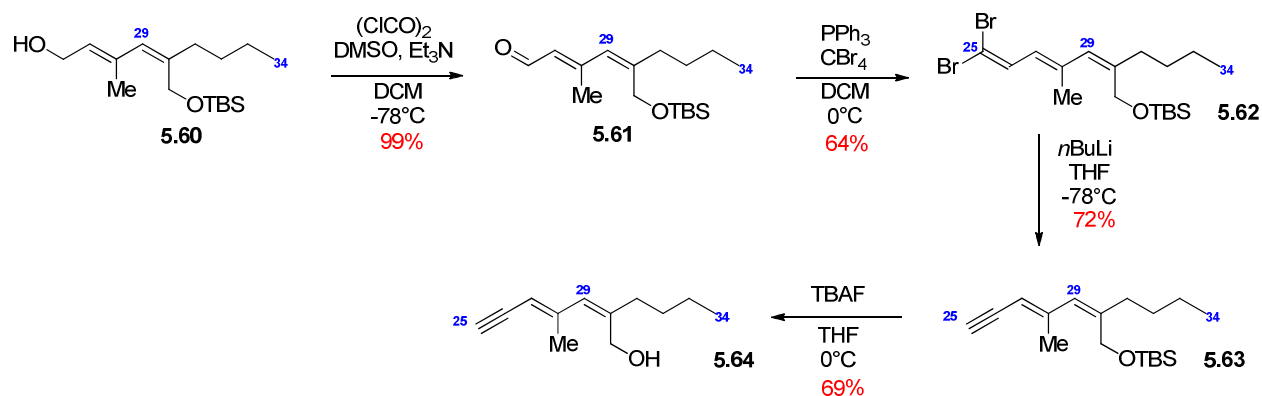
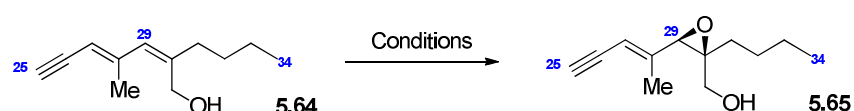


Schéma 77 : Synthèse de l'alcool allylique **5.64**.

Il est à noter que les produits de cette séquence (**5.61** à **5.64**) se sont tous révélés instables dans de plus ou moins fortes proportions suivant les composés, ce qui explique en grande partie les rendements faibles au niveau de ces étapes. Enfin, des réactions d'isomérisation du système diénique ont notamment été observées lors de la purification de **5.62** sur gel de silice. Cette isomérisation n'a heureusement pas été observée sur gel d'alumine.

Finalement, l'intermédiaire **5.64** en main, la réaction d'époxydation asymétrique de la double liaison C29-C30 par la méthode de Sharpless a été appliquée. De manière surprenante l'induction asymétrique lors l'époxydation de ce substrat s'est révélée relativement faible. (Tableau 6)



Entrée	Conditions	ee (%)
1	Ti(OiPr) <sub>4</sub> , (+)-DIPT, <i>t</i> BuOOH DCM, MS 4Å, -20°C, 16h	52%
2	Ti(OiPr) <sub>4</sub> , (+)-DIPT, PhC(Me) <sub>2</sub> OOH DCM, MS 4Å, -20°C, 16h	53%
3	Ti(OiPr) <sub>4</sub> , (-)-DIPT, <i>t</i> BuOOH DCM, MS 4Å, -20°C, 16h (réalisé avec ( <i>E</i> )- <b>5.64</b> )	58%

Tableau 6 : Essais d'époxydation asymétrique par la méthode de Sharpless.

Ainsi, l'alcool allylique **5.64** a été époxydé à l'aide du (+)-DIPT comme source de chiralité dans des conditions classiques (Entrée 1). Seulement l'excès énantiomérique obtenu s'est révélé relativement bas (ee = 52%). Le remplacement du peroxyde de *tert*-butyl par l'hydroperoxyde de cumyl (Entrée 2), n'a aucunement modifié la valeur de l'excès énantiomérique (ee = 53%). Une expérience contrôle réalisée avec l'isomère (*E*) de **5.64** (obtenu lors d'une isomérisation de la *gem*-dibroméoléfine **5.62**) en utilisant cette fois le (–)-DIPT (Entrée 3) n'a pas conduit à un excès énantiomérique largement supérieur (ee = 58%). Cette expérience contrôle a permis de montrer une faiblesse de la méthode de Sharpless dans l'époxydation de ce produit et non pas uniquement dans le cas de son stéréoisomère (*Z*).

Au vu des résultats peu satisfaisants obtenus par la méthode de Sharpless, la variante de Yamamoto, utilisant le vanadium a été envisagée.

Un rappel bibliographique sur la réaction de Sharpless a déjà été présenté dans le chapitre 4, un rappel sur la méthode de Yamamoto sera donc présenté. Les résultats obtenus par cette méthode seront ensuite détaillés.

### 3.1.3. Epoxydation asymétrique de Yamamoto

En 2005, l'équipe de Yamamoto publie leurs travaux sur l'époxydation asymétrique des alcools allyliques en utilisant un catalyseur au vanadium (V).<sup>101</sup> (Schéma 78)

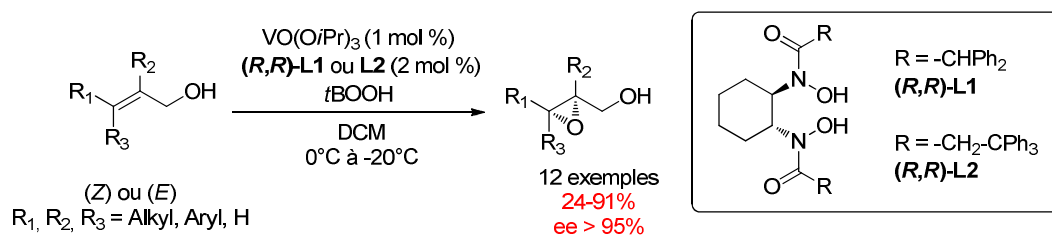


Schéma 78 : Equation générale de l'époxydation asymétrique de Yamamoto.

L'induction asymétrique est générée par un complexe entre le vanadium, l'alcool allylique et le ligand chiral (**L1** ou **L2**) de manière analogue à la méthode de Sharpless. Néanmoins cette variante présente quelques avantages : l'excès énantiomérique n'est pas affecté par la géométrie (*Z*) ou (*E*) de la double liaison ; les taux de catalyseurs sont relativement bas (1 mol %); cette réaction peut être étendue aux alcools homoallyliques<sup>102</sup>. De plus cette réaction peut être effectuée en milieu aqueux simplifiant grandement sa mise en

<sup>101</sup> Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y., *et al. Angew. Chem. Int Ed.* **2005**, *44*, 4389-4391.

<sup>102</sup> Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286-287.

œuvre, puisque la forme aqueuse du *t*BuOOH est la plus disponible. Un état de transition prédictif (**ET.5**) a également été proposé par les auteurs : (Schéma 79)

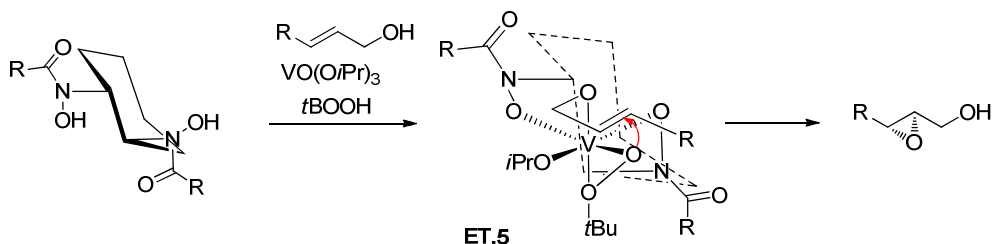


Schéma 79 : Etat de transition proposé pour l'époxydation asymétrique de Yamamoto.

Cette réaction peu usitée, certainement dû à la complexité et au coût du ligand, a toutefois montré une supériorité par rapport à la méthode de Sharpless dans notre cas. Les résultats sur l'époxydation de **5.64** vont à présent être détaillés.

### 3.1.4. Epoxydation asymétrique du diène **5.64**.

Comme annoncé précédemment, l'époxydation de l'alcool allylique **5.64** a été relativement problématique. Les essais utilisant la réaction de Yamamoto sont détaillées ci-dessous : (Tableau 7)

Entrée	Conditions	ee (%)
VO(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (1 mol%)		
1	( <i>S,S</i> )- <b>L2</b> (2 mol%), <i>t</i> BuOOH DCM, 0 °C to ta, 10h	78%
VO(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (1 mol%)		
2	( <i>S,S</i> )- <b>L2</b> (2 mol%), <i>t</i> BuOOH DCM, -20 °C, 96h	92%

Tableau 7 : Essais d'époxydation asymétrique utilisant la méthode de Yamamoto.

Après un essai relativement concluant (Entrée 1) réalisé à 0 °C donnant un excès énantiomérique de 78%, une optimisation de la température de réaction (-20 °C) (Entrée 2) nous a permis d'obtenir l'époxyde **5.65** avec un très bon excès énantiomérique de 92%.

Ayant à présent accès à l'époxyde **5.65** avec un bon excès énantiomérique grâce à la méthode de Yamamoto, la synthèse vers l'acide boronique **5.69** attendu a pu être développée.

### 3.1.5. Synthèse vers le boronate 5.69.

Ainsi, le composé **5.65** a été bromé dans les conditions d'Appel pour former le composé **5.66**. Une élimination réductrice réalisée à l'aide du naphthalénide de lithium a conduit au divinylcarbinol **5.67** avec un rendement modeste. Enfin, une protection sous forme de -TBS de l'alcool en C29 a permis d'obtenir le précurseur d'hydroboration **5.68**. (Schéma 80)

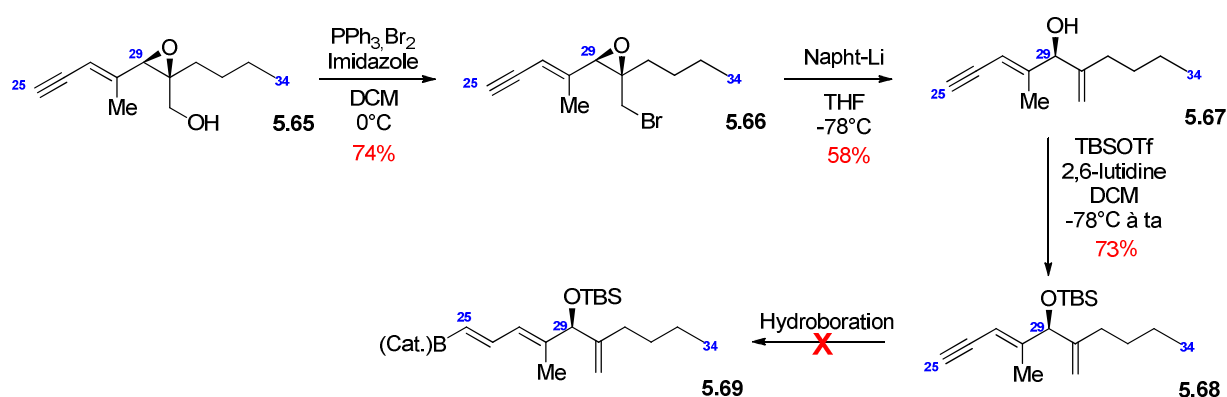
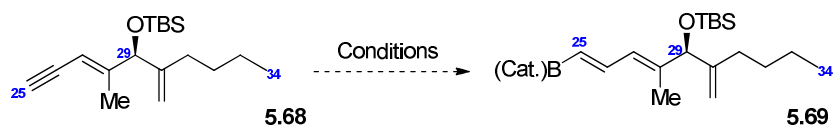


Schéma 80 : Synthèse du précurseur **5.68**.

Malheureusement, le boronate correspondant **5.69** n'a pu être obtenu de manière satisfaisante ici et ce, malgré de nombreux efforts. Les conditions utilisées pour cette hydroboration sont présentées dans le tableau suivant : (Tableau 8)



Entrée	Conditions	Observation
1	Cat-BH THF, reflux, 12h	Conversion < 5%
2	Cat-BH Neat, ta, 24h	Conversion < 15%
3	Cat-BH Neat, 50 °C	Dégradation
4	Cat-BH, DMAc DCM, ta	Dégradation
5	Cat-BH, Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl DCM, ta	Dégradation
6	Cat-BH, RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> DCM, ta	Conversion, mais pas de boronate <b>5.69</b>

Tableau 8 : Essais d'hydroboration du précurseur **5.68**.

Dans un premier temps, des conditions identiques à celles utilisées pour la préparation du boronate **5.47** (Chapitre 5) ont été mises en œuvre (Entrée 1), mais n'ont donné qu'une très faible conversion vers **5.69**. L'utilisation de Cat-BH sans solvant a constitué une légère amélioration, mais dans des temps de réactions trop importants. Le chauffage de cette réaction conduit à une complète dégradation du produit (Entrée 3). L'utilisation de différents catalyseurs pour cette réaction a donc été envisagée afin de mener cette transformation à température ambiante. Ainsi, l'utilisation de réactif de Schwartz et de diméthylacétamide (DMAc) a été inspectée sans donner de résultat (Entrées 4-5). Enfin, l'exposition du composé **5.68** au catalyseur de Wilkinson (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) a permis une conversion du produit de départ sans toutefois montrer la présence de **5.69** dans le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Au vu des difficultés rencontrées pour la formation sélective de notre vinylboronate terminal par réaction d'hydroboration du composé **5.68**, mais également compte tenu de la difficulté à manipuler des intermédiaires polyéniques instables (**5.61** à **5.64**), une stratégie légèrement différente a été proposée.

### 3.2. Seconde approche vers le fragment C25-C34.

Le but de cette nouvelle approche serait de construire le motif vinylboronate par un couplage pallado-catalysé en utilisant une brique où le motif vinylboronate serait déjà installé. Pour cela, l'utilisation des acides boroniques protégés sous forme d'acides *N*-méthylimidoacétiques (MIDA) développés par Burke a été envisagée. L'intérêt du motif MIDA étant de proposer une forme stable d'acides boroniques, chromatographiable, inerte lors de nombreuses réactions incluant les couplages palladiés et libérable dans des conditions douces.<sup>103</sup> Cette stratégie permettrait également de raccourcir l'accès au fragment C25-C34 de l'amphidinolide C.

#### 3.2.1. Rétrosynthèse générale

Ainsi, le fragment C25-C34 (**5.52**) serait obtenu par un couplage sélectif avec un MIDA boronate **5.70** et le composé **5.71**. Le composé **5.71** serait obtenu par ouverture réductrice de l'époxyde **5.72** de manière analogue à notre première approche. Ce dernier serait préparé par époxydation asymétrique de **5.73**. Enfin, le diène **5.73** serait obtenu par un couplage pallado-catalysé à partir du motif **5.56** déjà connu. (Schéma 81)

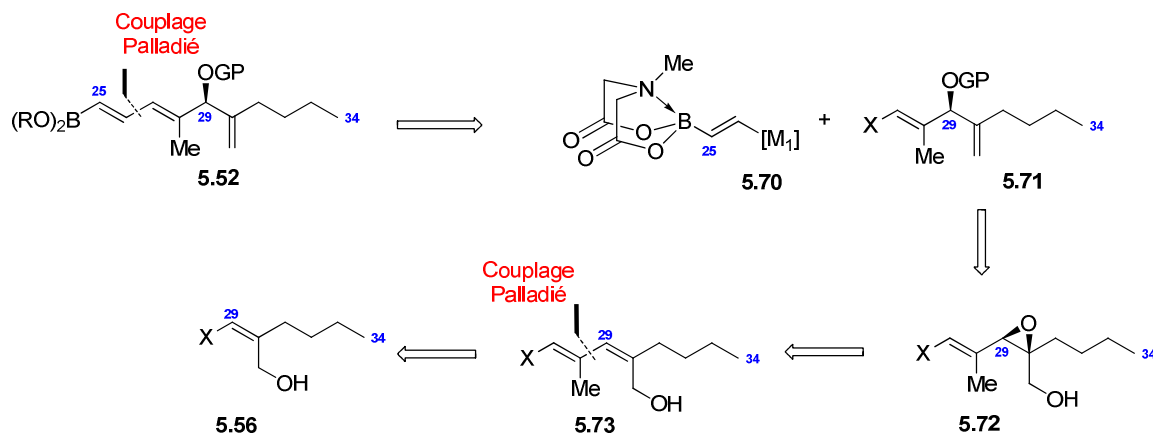


Schéma 81 : Seconde rétrosynthèse envisagée pour la préparation du fragment C25-C34.

Différentes voies d'accès vers les intermédiaires **5.72** et **5.73**, impliquant différents types de couplage, ont été investiguées et vont être à présent discutées.

<sup>103</sup> Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716-6717.



### 3.2.2. Formation de la liaison C28-C29 via un couplage $sp-sp^2$ .

Dans un premier temps la préparation du synthon **5.73** a été envisagée à partir du composé **5.58** en utilisant un couplage de Sonogashira suivi d'une fonctionnalisation de la triple liaison intermédiaire par une carboalumination de Negishi.

Ainsi le composé **5.58** a été mis en réaction avec le triméthylsilylacétylène dans des conditions proposées par Fürstner<sup>104</sup> pour obtenir le composé de couplage **7.74** avec un excellent rendement. Malheureusement, la déprotection du groupement –TMS n'a pas conduit au composé **5.75** attendu car une réaction de cycloisomérisation a été observée conduisant de façon rapide et spontanée au furane disubstitué **7.76**. (Schéma 82)

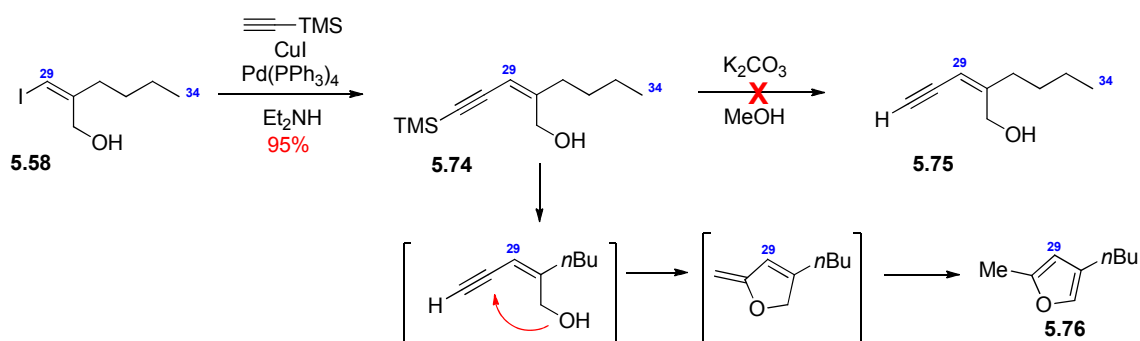


Schéma 82 : Synthèse et cycloisomérisation du composé **5.74**.

Au vu de cette réaction parasite difficilement contournable, il a été envisagé de réaliser l'époxydation asymétrique directement sur le composé **5.74** et de procéder à la fonctionnalisation de la triple liaison à un stade plus avancé de la synthèse.

Le composé **5.74** a donc été époxydé dans les conditions de Yamamoto décrite précédemment. L'époxydation de ce composé s'est révélée beaucoup plus lente que lors de l'époxydation de **5.64** et a nécessité d'être conduite à température ambiante. Au bout de cinq jours l'époxyde **5.77** a pu être obtenu avec un rendement modeste de 50%. L'analyse par HPLC chirale du *para*-nitrobenzoate **5.78** issu de **5.77** a montré un excès énantiomérique de seulement 20%, rendant cette alternative incompatible avec notre projet de synthèse asymétrique de ce fragment. Il est à noter que l'époxydation selon Sharpless du composé **5.74** a donné des résultats similaires en terme de cinétique et d'excès énantiomérique (14 jours à 0 °C, 52% ee). (Schéma 83)

<sup>104</sup> Larivée, A.; Unger, J. B.; Thomas, M., *et al. Angew. Chem. Int Ed.* **2011**, 50, 304-309.

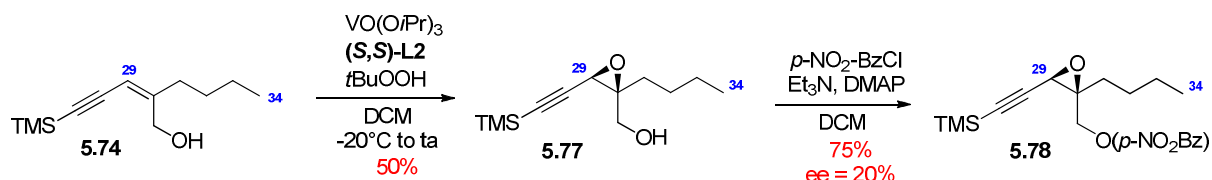


Schéma 83 : Essais d'époxydation asymétrique du composé **5.74**.

Au vu de la très faible induction de chiralité obtenue lors de l'époxydation de **5.74** et de la difficulté à réaliser la fonctionnalisation de **5.74**, il a été envisagé de protéger la fonction alcool primaire par un groupement -TBS pour permettre la fonctionnalisation de la triple liaison et continuer la synthèse du fragment C25-C34.

Le composé **5.59** a donc été mis en réaction avec le triméthylsilylacétylène dans les mêmes conditions que celles utilisés pour **5.58**, et le produit de couplage **5.79** a pu être obtenu avec un bon rendement. Un traitement au méthanol basique a permis d'obtenir la triple liaison terminale **5.80** sans réaction parasite. Des essais de fonctionnalisation de cette triple liaison par la méthode de Negishi <sup>76</sup> ou son amélioration par Wipf <sup>77</sup> n'ont cependant pas conduit au composé **5.81**. (Schéma 84)

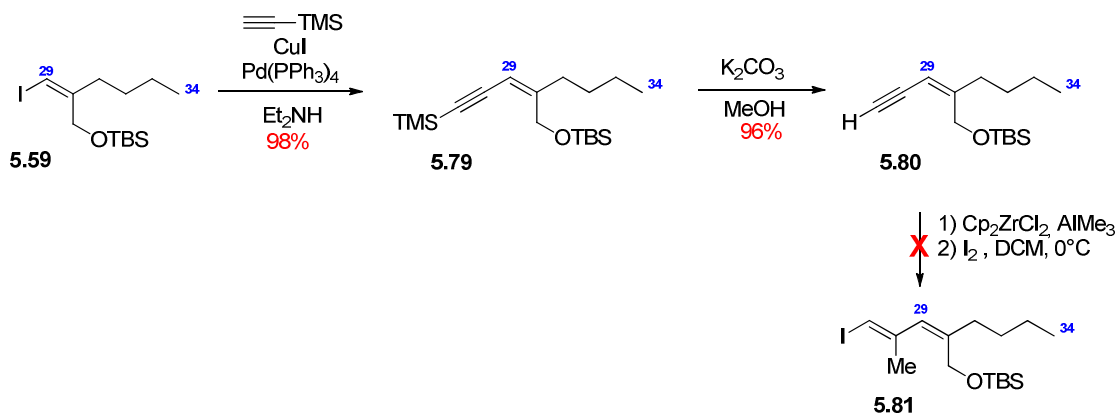


Schéma 84 : Essais de fonctionnalisation de la triple liaison **5.80**.

Au vu de notre difficulté à réaliser la fonctionnalisation de la triple liaison en l'iodure vinylique trisubstitué **5.81** requis pour la suite de la synthèse, il a été envisagé d'incorporer directement ce motif par un couplage pallado-catalysé. Cette approche va être présentée dans la partie suivante.

### 3.2.3. Formation de la liaison C28-C29 via un couplage $sp^2-sp^2$ .

Dans cette voie d'accès alternative la formation de la liaison C28-C29 a été envisagée par un couplage  $sp^2$ - $sp^2$  afin de permettre une introduction directe de la double liaison trisubstituée C27-C28. Un couplage de Stille a donc été envisagé entre le composé **5.58** déjà synthétisé et le stannane **5.82** décrit par Nicolaou lors de la synthèse de la rapamycine.<sup>105</sup>

Ainsi, les composés **5.58** et **5.82** ont été traités dans les conditions précédemment utilisés pour la formation de la liaison C28-C29 lors de l'approche précédente et le produit de couplage **5.83** a pu être obtenu malgré un rendement médiocre de 27%. Ensuite l'iodolyse du -TMS terminal réalisée par la *N*-iodocuccinimide dans l'acétonitrile n'a pas conduit à l'iodure vinylique **5.84**, mais à un mélange complexe de produits. (Schéma 85)

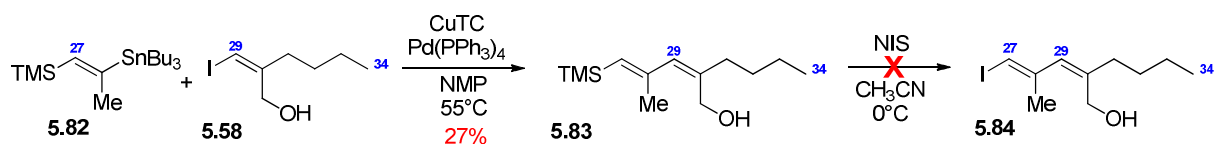


Schéma 85 : Essais d'iodolyse sur le composé **5.83**.

Une des principales hypothèses pour l'échec de cette réaction est la délocalisation probable du carbocation allylique accompagné de réaction d'iodoéthérification.

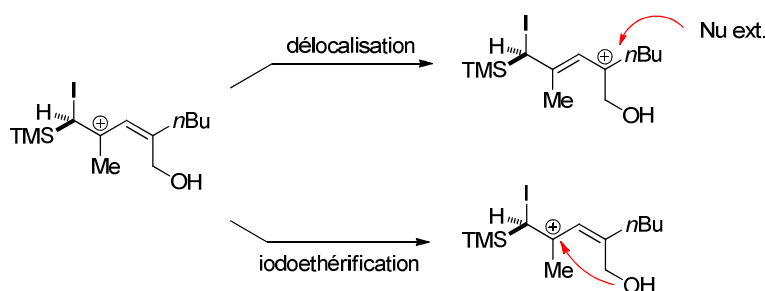


Schéma 86 : Hypothèse sur l'échec lors de l'iodolyse de **5.83**.

Au vu de la libération délicate du groupement –TMS il a été envisagé de réaliser l'époxydation asymétrique et de procéder à l'élimination réductrice de l'époxyde préalablement à l'iodolyse du groupement –TMS. De plus, afin de palier le faible rendement lors du couplage de Stille, l'accès au composé **5.83** a été envisagé par un couplage de Suzuki entre le produit d'iodolyse de **5.82** et le boroxolane **5.86** décrit dans la littérature.

<sup>105</sup> Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P., *et al. Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-333.

Ainsi, les composés **5.85** et **5.86** ont été traités dans des conditions décrites par Roush pour la synthèse de motif diénique encombré de ce type.<sup>106</sup> Le composé **5.83** a pu être obtenu avec un excellent rendement de 86%. L'époxydation asymétrique de **5.83** a conduit à l'époxyde **5.87** avec un rendement de 92%. L'analyse par HPLC chirale du *para*-nitrobenzoate correspondant (**5.88**) a montré un excès énantiomérique de 94%.

Cet époxyde enfin en main, la séquence d'élimination réductrice a été initiée de manière analogue à celle décrite précédemment. De plus, une amélioration par rapport à l'utilisation de naphthalénide de lithium a été apportée. En effet, le traitement du bromo-époxyde **5.89**, issu de **5.87**, par de la poudre de zinc et une solution de chlorure d'ammonium saturée dans l'éthanol<sup>107</sup> a conduit au composé **5.90** avec un très bon rendement de 84% contre 58% dans l'élimination réductrice de **5.66** avec le naphthalénide de lithium. Ensuite, l'iodolyse du -TMS terminal par la *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile<sup>108</sup> a cette fois permis d'obtenir l'iodure vinylique **5.91** de manière univoque avec un très bon rendement de 84%.

Enfin, l'intermédiaire **5.91** a été couplé avec le MIDA boronate stannylé **5.92** commercial<sup>109</sup> pour conduire au fragment C25-C29 (**5.93**) avec un rendement de 82%. (Schéma 87)

---

<sup>106</sup> Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1355-1358.

<sup>107</sup> Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Ladduwahetty, T. *Tet. Lett.* **1984**, 25, 2069-2072.

<sup>108</sup> Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tet. Lett.* **1996**, 37, 8647-8650.

<sup>109</sup> Struble, J. R.; Lee, S. J.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4710-4718.

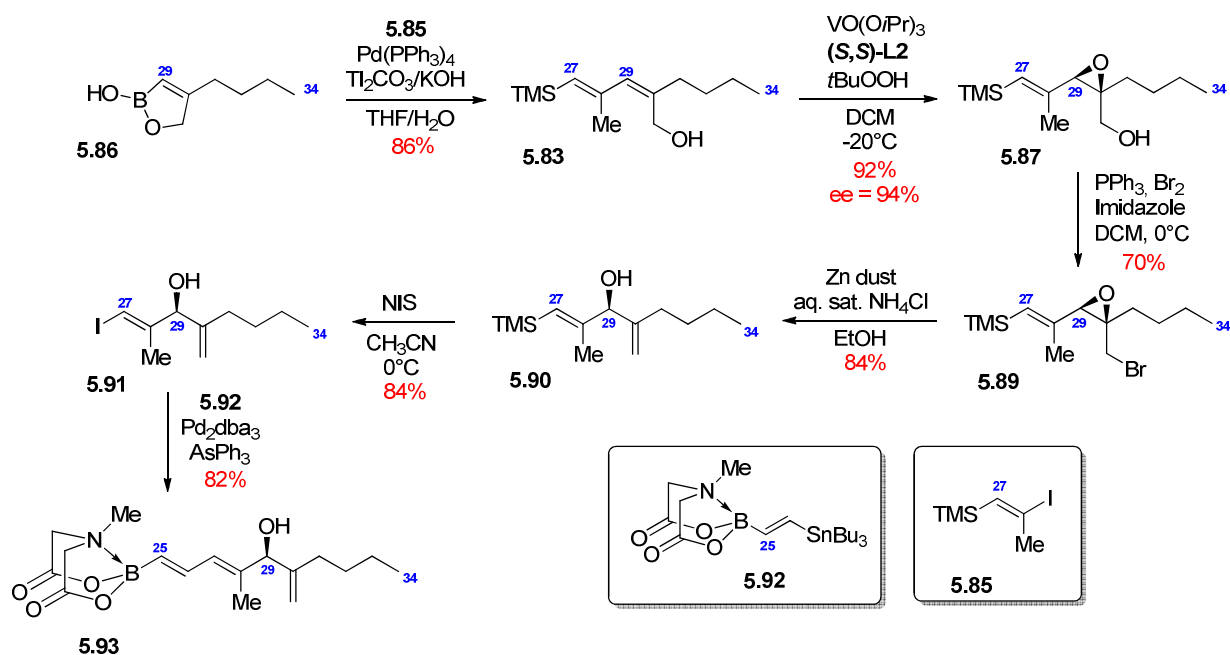


Schéma 87 : Synthèse du fragment C25-C34.

Cette synthèse a permis d'obtenir le fragment C25-C34 de l'amphidinolide C sous forme de MIDA boronate en seulement six étapes contre treize dans la précédente approche. Cette approche a également permis d'introduire l'atome de bore de manière stéréosélective et sous une forme stable contrairement à notre précédente voie de synthèse.

Des essais de couplage de ce fragment C25-C34 au thioester **5.48** ont été réalisés très récemment, néanmoins les résultats restent encore trop préliminaires et ne seront pas présentés ici.



## 4. Assemblage des fragments

### 4.1. Couplage des unités C1-C9 et C10-C19

Dans un premier temps l'assemblage des unités C1-C9 et C10-C19 par un couplage de Stille a été envisagé. Nous nous sommes donc inspirés de conditions décrites dans le cas des amphidinolides B, G et H possédant un motif diénique *exo* identique au nôtre. Lors de son programme de synthèse de ces amphidinolides, Fürstner a également envisagé la synthèse du motif diénique par un couplage de Stille.<sup>3</sup> Pour cela les auteurs ont utilisé des additifs afin d'améliorer l'efficacité du couplage entre **5.94** et **5.95**. Ainsi l'introduction de CuTc et de diphénylphosphinate de tetrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{NPO}_2\text{Ph}_2$ ) ont permis d'obtenir le produit de couplage **5.96** avec un bon rendement. (Schéma 88)

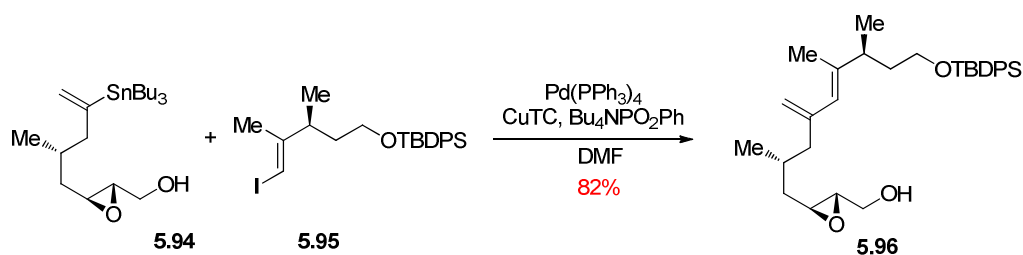
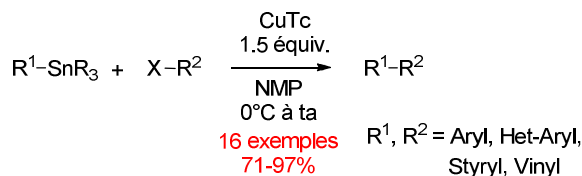


Schéma 88 : Assemblage du motif diénique des amphidinolides B, G et H par Fürstner.

Ces additifs ont tout d'abord été suggérés par Liebeskind. En effet, en 1996 Liebeskind *et.al.* ont montré la possibilité d'effectuer des couplages de Stille sans palladium en utilisant un excès de CuTc.<sup>56</sup> Des expériences réalisées par les auteurs suggèrent une *trans*-métallation équilibrée (1) entre le cuivre et l'étain permettant un processus d'addition oxydante conduisant aux produits de couplage. Cette *trans*-métallation peut néanmoins être rendue totale (2) par l'emploi de pièges à  $\text{Bu}_3\text{SnX}$ , comme le diphénylphosphinate de tetrabutylammonium ( $\text{Bu}_4\text{NPO}_2\text{Ph}_2$ ).<sup>57</sup> (Schéma 89)

### Equation générale du couplage de Stille au Cuivre



### Mécanisme général du couplage de Stille au Cuivre

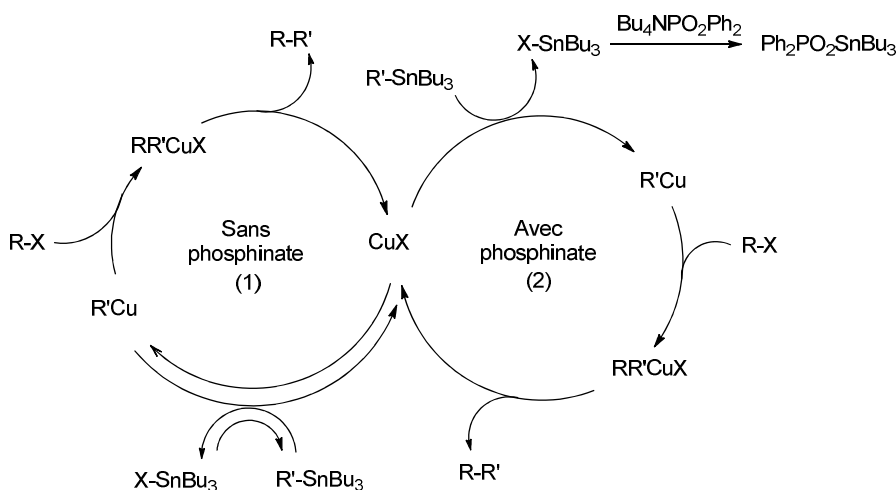


Schéma 89 : Equation générale et mécanisme proposé pour le couplage de Stille au cuivre.

Ces additifs se sont révélés utiles lors de couplages de Stille délicats dans leur variante sans palladium.<sup>110,111,112</sup>

Fürstner suggère lui une utilisation des ces additifs dans une version palladocatalysée,<sup>113</sup> invoquant une *trans*-métallation sur le palladium plus rapide avec un organocuivreux qu'avec un stannane, du fait de la plus forte nucléophilie des cuivreux. Ainsi ces additifs permettraient de favoriser l'espèce cuivreuse augmentant la vitesse de l'étape de *trans*-métallation du cycle catalytique. Cette étape étant connue pour être limitante dans un processus de couplage pallado-catalysé et pointée comme problématique dans certains couplages de Stille délicats. (Schéma 90)

<sup>110</sup> Paterson, I.; Doughty, V. A.; McLeod, M. D., *et al. Angew. Chem. Int Ed.* **2000**, 39, 1308-1312.

<sup>111</sup> Durham, T. B.; Blanchard, N.; Savall, B. M., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9307-9317.

<sup>112</sup> Chany, A.-C.; Casarotto, V.; Schmitt, M., *et al. Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14413-14419.

<sup>113</sup> Fürstner, A.; Funel, J.-A.; Tremblay, M., *et al. Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.



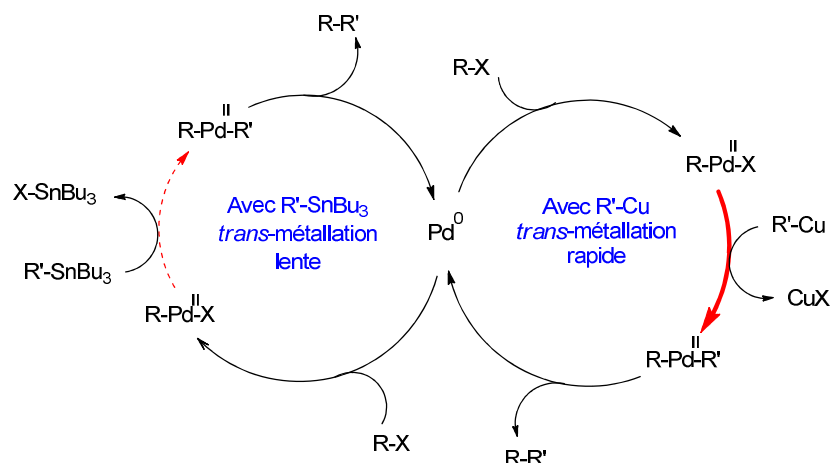


Schéma 90 : Mécanisme proposé pour un couplage de Stille catalysé au cuivre et au palladium.

Dans notre cas nous avons opté pour la version palladocatalysée. Pour cela les fragments C1-C9 (**4.16**) et C10-C19 (**5.20**) ont été mis en réaction dans les conditions proposées par Fürstner. Ainsi le fragment C1-C19 (**5.97**) a pu être obtenu avec un rendement non optimisé de 47%. (Schéma 91)

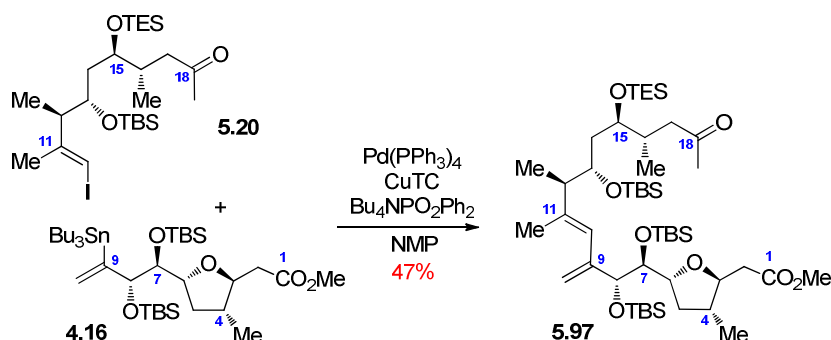
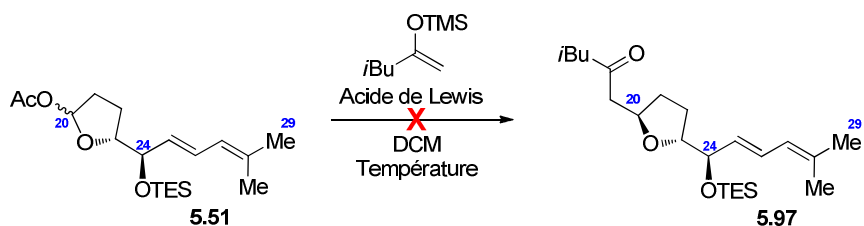


Schéma 91 : Assemblage des fragments C1-C9 et C10-C19.

Devant le succès de ce premier couplage décisif nous nous sommes tournés vers l'assemblage du fragment C20-C29 par réaction de C-glycosylation que nous allons à présent détailler.

## 4.2. Couplage des unités C1-C19 et C20-C29

Dans un second temps nous nous sommes intéressés à l'incorporation du fragment C20-C29 par *C*-glycosylation. Afin de ne pas gaspiller notre précieux fragment C10-C19 (**5.20**), une étude modèle de la réaction de *C*-glycosylation a tout d'abord été envisagée. Pour cela, notre acétate de lactol **5.51** a été mis en réaction avec un éther d'énol silylé dérivé de l'*iso*-butyl-méthylcétone en présence de différents acides de Lewis : (Tableau 9)



Entrée	Acide de Lewis	Température	Observation
1	TMSOTf	-78°C	Dégradation
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	-78°C	Dégradation
3	TiCl <sub>4</sub>	-78°C	Dégradation
4	SnCl <sub>4</sub>	-78°C	Dégradation
5	ZnCl <sub>2</sub>	0°C	Dégradation
6	TrClO <sub>4</sub>	0°C	Pas de conversion

Tableau 9 : Essais de *C*-glycosylation avec l'acétate de lactol **5.51**.

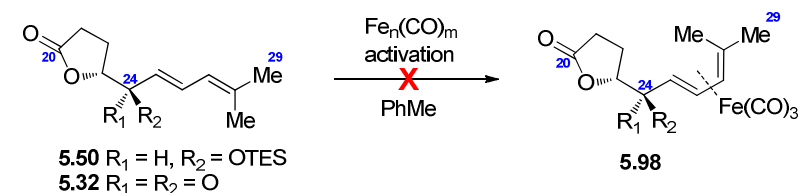
En présence d'acides de Lewis forts (Entrées 1-5) aucun produit de couplage n'a été observé. Une dégradation rapide et complète du précurseur **5.51** a été observée. L'utilisation d'acide de Lewis moins fort (Entrée 6) n'a pas permis de promouvoir cette réaction.

L'hypothèse avancée pour l'échec de cette réaction est la participation du système diénique riche en électrons à des réactions parasites intra- ou inter-moléculaires avec l'oxonium formé au cours de la réaction. Des précédents de réactions parasites de systèmes conjugués avec des oxoniums ont été rapportés dans la littérature. Notamment lors de réaction de déprotection de groupement –OPMB.<sup>114,115</sup>

<sup>114</sup> Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

<sup>115</sup> Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167.

Afin de contourner ce problème, une protection du diène a été envisagée en utilisant un complexe fer-carbonyl. Malheureusement l'introduction du complexe de fer sur le système diénique n'a pas pu être réalisée, et ce malgré plusieurs essais : (Tableau 10)



Entrée	Composé	$Fe_n(CO)_m$	Activation
1	5.50	$Fe(CO)_5$	Thermique (110 °C)
2	5.50	$Fe(CO)_5$	UV ( $\lambda = 254$ nm)
3	5.32	$Fe(CO)_5$	Thermique (110 °C)
4	5.32	$Fe(CO)_5$	UV ( $\lambda = 254$ nm)
5	5.32	$Fe_2(CO)_9$	Thermique (110 °C)
6	5.32	$Fe_2(CO)_9$	UV ( $\lambda = 254$ nm)

Tableau 10 : Essais de protection du diène par un complexe Fer-carbonyl.

La protection a été envisagée sur le précurseur **5.50** en utilisant le fer pentacarbonyl ( $Fe(CO)_5$ ) sous activation thermique ou UV<sup>116</sup> (Entrées 1-2) sans donner de résultat. Les mêmes conditions ont été utilisées sur le composé **5.32**, moins encombré (Entrées 3-4) sans plus de résultat. Enfin l'utilisation de di-fer nonacarbonyl ( $Fe_2(CO)_9$ )<sup>117</sup> plus réactif, dans les mêmes conditions (Entrées 5-6) n'a pas permis d'obtenir le diène protégé attendu **5.98**.

Une hypothèse de barrière de rotation trop importante entre les conformères *s-cis* et *s-trans* pourrait expliquer l'échec de cette protection pourtant bien documentée.

Au vu de notre incapacité à pouvoir effectuer cette réaction clé de C-glycosylation, et de ne pouvoir proposer une alternative à cette déconnection. Nous avons envisagé une autre approche pour la rétrosynthèse de notre macrocycle. Cette seconde approche sera évoquée dans le chapitre prochain.

<sup>116</sup> Pinsard, P.; Lellouche, J. P.; Beaucourt, J. P., *et al. J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 193-202.

<sup>117</sup> Williams, I.; Kariuki, B. M.; Reeves, K., *et al. Org. Lett.* **2006**, 8, 4389-4392.



## Chapitre 6 : Synthèse alternative à la C-glycosylation

### 1. Rétrosynthèse générale

Notre approche vers les amphidinolides C et F utilisant une réaction de C-glycosylation s'étant révélée infructueuse, une alternative à cette déconnection a été envisagée. Dans cette seconde approche la déconnection C19-C20 a été substituée par une déconnection en C17-C18. Néanmoins, les autres déconnections ont été conservées afin de profiter des résultats positifs obtenus lors de la synthèse des fragments précédents (C1-C9 et C10-C19).

Ainsi une rétrosynthèse alternative a été proposée : (Schéma 92)

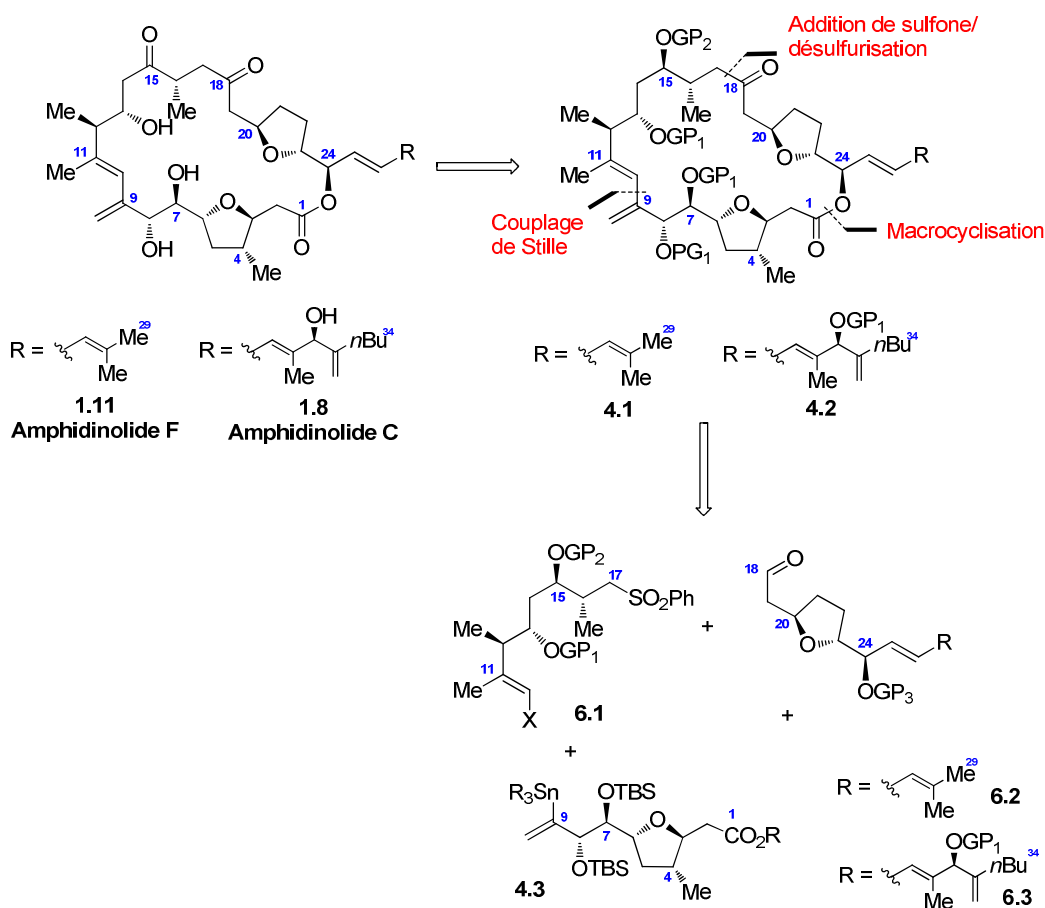


Schéma 92 : Seconde rétrosynthèse vers les amphidinolides C et F.

Les amphidinolides C et F seraient obtenus par oxydation sélective de la position 15 et déprotections finales des macrocycles **4.2** et **4.1** respectivement, et ce de manière conforme à notre précédente rétrosynthèse. La formation de ces macrocycles serait maintenant envisagée par ces trois déconnexions :

- Une addition de sulfone sur les aldéhydes **6.2** et **6.3** suivie d'une oxydation et désulfurisation permettrait d'assembler les fragments C10-C17 et C18-C29/C34.
- La liaison C9-C10 serait formée par un couplage de Stille, comme précédemment.
- Enfin, une réaction de macrocyclisation permettrait de clore le squelette des macrocycles **4.1** et **4.2**.

Le fragment C1-C9 étant conservé ici dans son intégralité, cette nouvelle approche impose donc cette fois la préparation des fragments C10-C17 (**6.1**), C18-C29 (**6.2**) et C18-C34 (**6.3**). La préparation de ces fragments s'inspirera des concepts développés dans le chapitre précédent.

Nous allons à présent détailler la synthèse de ces fragments.

## 2. Synthèse du fragment C10-C17

### 2.1. Rétrosynthèse générale

La synthèse du fragment C10-C17 repose en grande partie sur la synthèse du fragment C10-C19 vue précédemment. (Schéma 93)

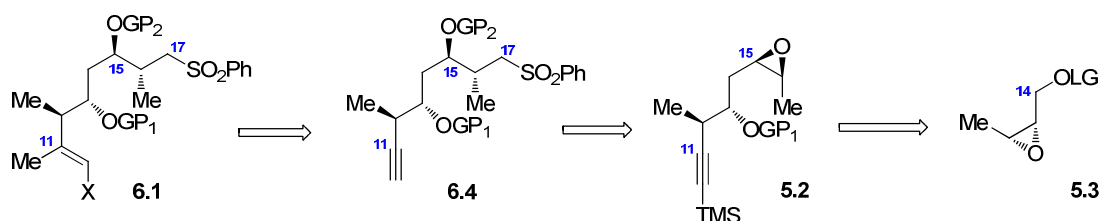


Schéma 93 : Rétrosynthèse du fragment C10-C17.

Ainsi le fragment **6.1** pourrait être obtenu par fonctionnalisation de la triple liaison présente dans **6.4**. La sulfone **6.4** pourrait, elle, être préparée par ouverture de l'époxyde **5.2** par l'anion de la méthyl-phényl sulfone. L'intermédiaire **5.2** pourra être synthétisé à partir de **5.3** par une méthode analogue à celle décrite précédemment.

## 2.2. Synthèse du fragment C10-C17

L'époxyde **5.7** a été transformé en **5.12** par la même séquence en cinq étapes décrite au chapitre 5. La triple liaison présente en **5.12** a été déprotégée par un traitement au méthanol basique afin de conduire à **6.5**. L'époxyde **6.5** a ensuite été ouvert par l'anion lithié de la méthyl-phénylsulfone en présence d'éthérate de trifluoroborate. Cette réaction a fourni un mélange de régioisomères d'ouverture de l'époxyde avec une modeste sélectivité pour le régioisomère d'intérêt **6.6** (**6.6/6.6a** = 2,3:1). L'intermédiaire **6.6** en main, la fonction alcool en position C15 a été protégée sous forme de –TES pour donné le composé **6.7**.

Enfin une séquence de fonctionnalisation de la triple liaison a été initiée. Afin de limiter les problèmes lors de cette étape de fonctionnalisation, la séquence de stannylsilylation précédemment décrite a été réutilisée. Le composé **6.7** a donc été traité par du TMS-SnBu<sub>3</sub> en présence de palladium (0), pour conduire après iodolyse du stannane intermédiaire au composé **6.8**. La double liaison trisubstituée a finalement été obtenue avec un excellent rendement par addition du diméthyl cuprate de lithium sur l'iodure vinylique préparé à partir de **6.7**. La séquence a été interrompue à ce stade pour des raisons de stabilité, le stockage du composé **6.8** étant préféré à l'iodure correspondant. (Schéma 94)

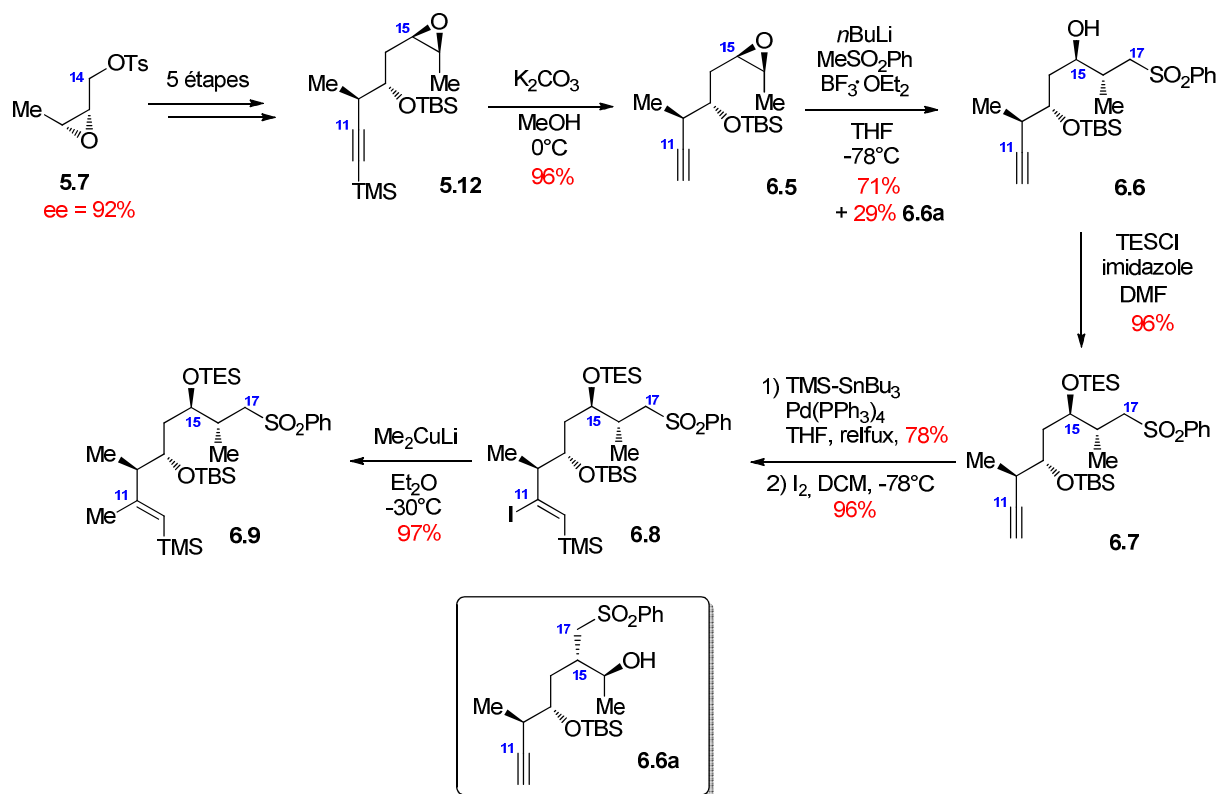


Schéma 94 : Synthèse du fragment C10-C17.

Le fragment C10-C17 de cette nouvelle stratégie a ainsi été obtenu. L'approche vers le fragment C18-C29 va à présent être détaillée. Là encore la synthèse du fragment C18-C20 sera privilégiée à celle du fragment C18-C34 de l'amphidinolide C.

### 3. Synthèse du fragment C18-C29

#### 3.1. Rétrosynthèse générale

N'ayant pu réaliser la C-glycosylation lors de notre étude modèle présentée au chapitre 5, une autre stratégie a dû être envisagée. Ainsi les précédents travaux utilisant l'acide glutamique ont dû être abandonnés au profit d'une autre voie d'accès au motif 2,5-*trans* THF de ce fragment.

La synthèse du fragment C18-C29 repose cette fois-ci sur la formation du cycle 2,5-*trans* THF par une réaction d'iodocyclisation. De plus, l'incorporation du motif diénique sera envisagée par un couplage de Liebeskind-Srogl décrit au chapitre précédent. (Schéma 95)

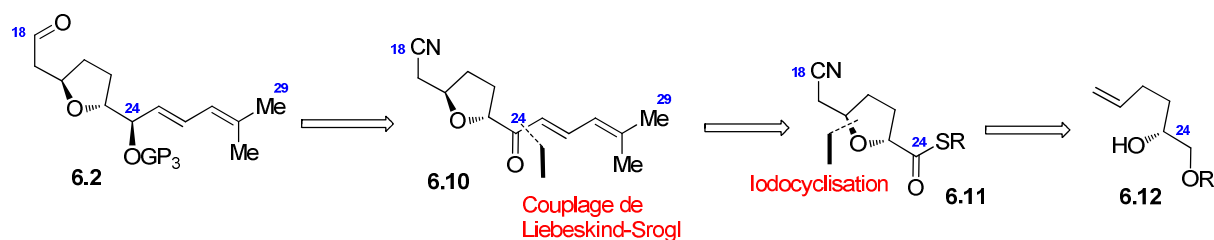


Schéma 95 : Rétrosynthèse du fragment C18-C29.

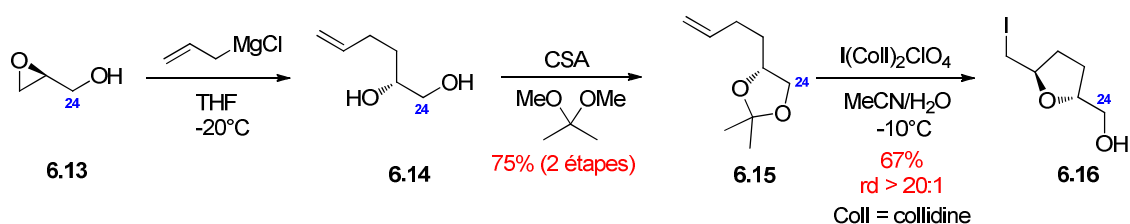
Ainsi, le fragment C18-C29 (**6.2**) serait préparé par réduction diastéréosélective de la cétone en C24 et réduction ménagée du groupement nitrile présent dans **6.10**. Cette cétone diénique serait cette fois encore obtenue par un couplage de Liebeskind-Srogl entre le thioester **6.11** et un acide boronique diénique décrit lors du chapitre précédent. Le thioester **6.11** serait synthétisé à l'aide d'une réaction d'iodocyclisation afin de former le cycle 2,5-*trans* THF. Le précurseur **6.12** serait lui-même dérivé du (*S*)-(-)-glycidol.

Nous allons à présent voir la préparation de ce fragment.

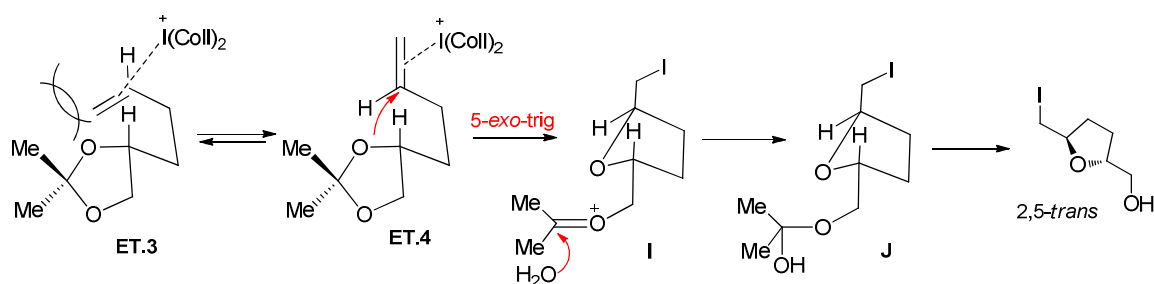


### 3.2. Synthèse du fragment C18-C29.

Afin de préparer le précurseur d'iodocyclisation, le (*S*)-(-)-glycidol a été ouvert par le chlorure d'allyl magnésien dans le THF et le diol intermédiaire a aussitôt été protégé sous forme d'acétonide. Cet acétonide a ensuite été exposé au réactif de Lemieux : le perchlorate de dicollidine iodonium ( $\text{I}(\text{Coll})_2\text{ClO}_4$ ),<sup>118</sup> dans des conditions décrites par Mootoo.<sup>119</sup> Dans ces conditions le 2,5-*trans* THF **6.15** a pu être synthétisé sous forme d'un seul diastéréoisomère (dr > 20:1). (Schéma 96)



La sélectivité de cette réaction pour l'isomère 2,5-*trans* peut être expliquée de la manière suivante. En raison de la gêne stérique présente dans l'état de transition **ET.3**, le système s'arrange donc préférentiellement vers **ET.4** comme suggéré par Mootoo.<sup>120</sup> Cet état de transition évolue par une cyclisation 5-*exo*-trig vers la formation de l'oxonium **I**, qui est piégé par une molécule d'eau pour former l'hémi-acétal **J**. L'hydrolyse de **J** conduit au 2,5-*trans* THF. Dans cette réaction la présence de l'acétal est importante pour obtenir une bonne sélectivité, néanmoins le degré de sélectivité reste très dépendant du substrat utilisé. (Schéma 97)



<sup>118</sup> Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2190-2197.

<sup>119</sup> Zhu, L.; Mootoo, D. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3475-3478.

<sup>120</sup> Zhang, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8134-8135.

L' $\alpha$ -hydroxy-THF **6.16** a ensuite été oxydé en une étape en utilisant une combinaison originale de 2,2,6,6-tetraméthylpipéridinyl-*N*-Oxy (TEMPO) en présence d'hypochlorite de sodium (NaOCl) et de chlorite de sodium (NaClO<sub>2</sub>) décrite par Zhao.<sup>121</sup> Dans ces conditions, le chlorite de sodium produit lors de la réoxydation du TEMPO sert à oxyder l'aldéhyde formé en acide carboxylique, permettant un usage catalytique en chlorite. Ainsi, l'acide carboxylique **6.17** a pu être synthétisé avec un rendement de 74%. Ce composé a été homologué par traitement au cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) conduisant au nitrile **6.18**. Enfin l'acide carboxylique a été transformé en thioester **6.19** en deux étapes.

Le motif diénique a finalement été introduit en utilisant un couplage de Liebeskind-Srogl de manière analogue aux résultats présentés dans le chapitre précédent. Le thioester **6.19** a donc été traité par le boronate **4.55**, fraîchement préparé, en présence de CuTc et de palladium (0) et d'eau conduisant à la cétone diénique **6.20** avec un bon rendement.

Le centre en C24 a ensuite été installé par une réduction diastéréosélective. La réduction de la cétone **6.20** en utilisant le système réducteur à base de silane décrit au chapitre précédent a donné l'alcool **6.21** avec une bonne diastéréosélectivité (rd > 15:1). De manière intrigante, la réduction de la cétone **6.20** dans les conditions de Luche a conduit de manière sélective (rd = 7:1) à l'alcool **6.21**, invoquant une différence de comportement à cette étape entre la série lactone et la série THF. Finalement, l'alcool en C24 a été protégé sous forme de -TES conduisant au composé **6.22**. (Schéma 98)

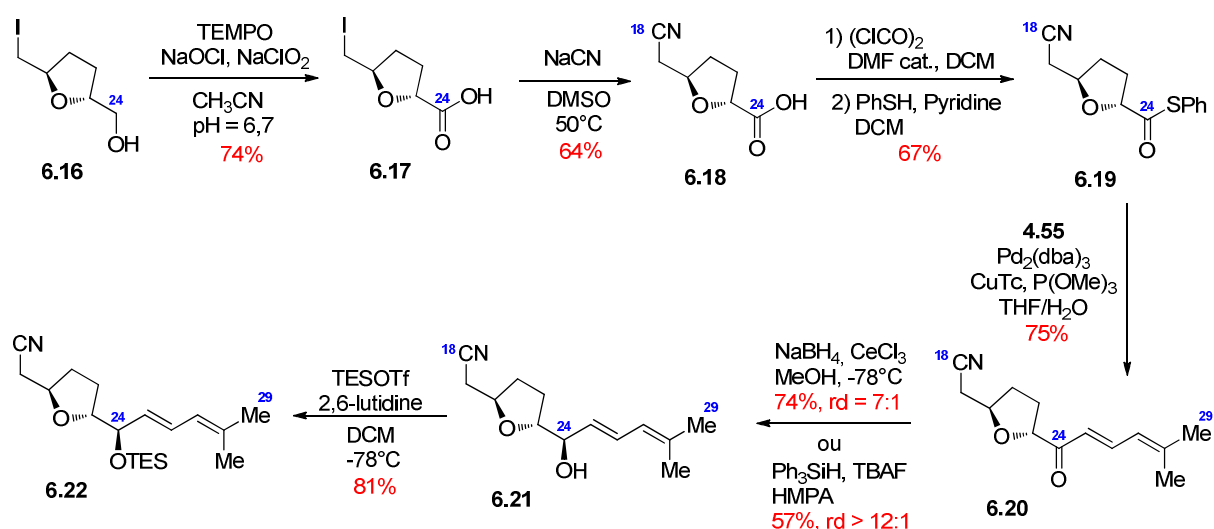


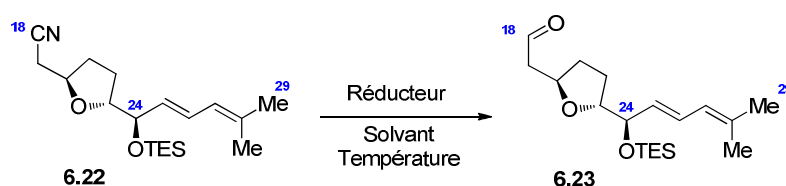
Schéma 98 : Fin de la synthèse du fragment C18-C29.

<sup>121</sup> Zhao, M.; Li, J.; Mano, E., *et al. J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564-2566.

Les fragments C10-C17 et C18-C20 en main, nous nous sommes attaché à réaliser la réduction ménagée de **6.22** en aldéhyde en vue du couplage de notre fragment C10-C17 par addition de sulfone.

#### 4. Vers l'assemblage des fragments C10-C17 et C18-C29

Afin de libérer le précurseur de couplage, la réduction ménagée du nitrile a été envisagée. Pour cela le composé **6.22** a été exposé à des réducteurs usuels pour ce genre de transformation : l'hydruure de di-*iso*-butylaluminium (DIBAL-H) a dans un premier temps été envisagé (Entrée 1-2) mais n'a pas conduit à l'aldéhyde **6.23**, une consommation totale du produit de départ étant pourtant observée en CCM. Le caractère très acide de Lewis du DIBAL-H a été suspecté comme responsable de réactions parasites lors du processus de réduction. L'utilisation d'un réducteur moins acide de Lewis comme le Red-Al ( $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-OMe})_2$ ) a été ensuite envisagée, comme suggéré par Nicolaou.<sup>122</sup> Malheureusement, l'exposition de **6.22** au Red-Al dans des solvants chélatants ou non (Entrées 3-4) n'a pas conduit à l'aldéhyde désiré. (Tableau 11)



Entrée	Réducteur	Solvant	Température	Observation
1	DIBAL-H	DCM	-78 °C	dégradation
2	DIBAL-H	Toluène	-78 °C	dégradation
3	Red-Al	Toluène	-10 °C à 0 °C	dégradation
4	Red-Al	Et <sub>2</sub> O	-10 °C à 0 °C	dégradation

Tableau 11 : Essais de réduction ménagée du nitrile **6.22**.

<sup>122</sup> Nicolaou, K. C.; Stepan, A. F.; Lister, T., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110-13119.

A ce stade, la synthèse de l'aldéhyde **6.23** s'est révélée être un obstacle à l'accomplissement de l'assemblage de nos deux partenaires. Des hypothèses sont avancées sur la fragilité d'un aldéhyde comportant un groupement partant en position  $\beta$  et suggèrent une possible fragmentation par un processus de rétro *oxo*-Michael. De plus la fragilité de notre groupement protecteur (-TES) dans ces conditions pourrait également parasiter cette réduction.

Des alternatives au groupement nitrile comme aldéhydes masqués sont actuellement à l'étude afin de surmonter cette étape de réduction.

## Chapitre 7 : Conclusion et perspectives

Au terme de ces trois années de travaux autour de la synthèse totale des amphidinolides C et F le bilan suivant peut être dressé :

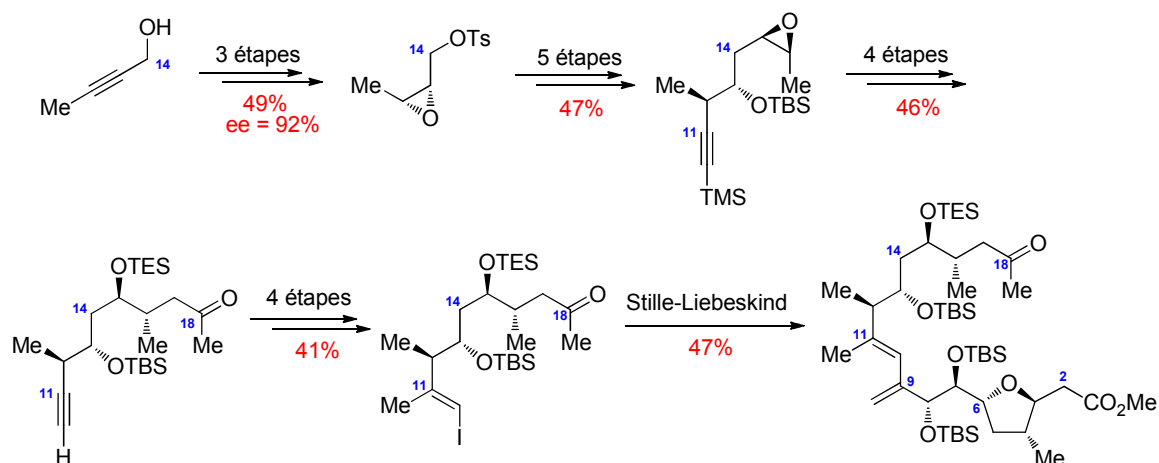
Le fragment C10-C19 a pu être synthétisé par une séquence réactionnelle de 16 étapes à partir du 2-butyne-1-ol avec un rendement global de 4%. La stéréochimie relative et absolue des centres asymétriques présents sur ce fragment a été installée par des réactions d'ouverture d'époxydes successives. La chiralité de ces époxydes a été introduite par une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless, puis par des formations d'époxydes hautement diastéréosélectives. Enfin, le motif vinylique iodé trisubstitué terminal a été obtenu grâce à une fonctionnalisation itérative de la triple liaison correspondante basée sur une méthodologie de stannylsilylation compatible avec les fonctionnalités présentes sur notre molécule.

Ce fragment C10-C19 a pu être couplé au fragment C1-C9 par un couplage de Stille modifié par Liebeskind pour construire le motif diénique *exo* du fragment C1-C19.

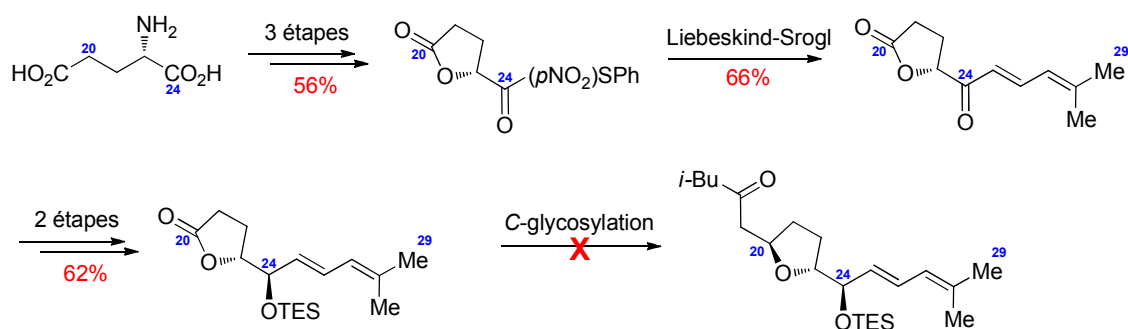
Le fragment C20-C29 complémentaire, a également été préparé avec un rendement global de 23% sur six étapes, de manière diastéréosélective, en utilisant l'acide D-glutamique comme point de départ. L'introduction du motif diénique de l'amphidinolide F a été réalisée en utilisant un couplage de Liebeskind-Srogl avec un acide boronique diénique. Le centre stéréogène en C24 a finalement été installé grâce à un système réducteur utilisant un *ate*-complexe de silane.

Le motif C25-C34 correspondant à la chaîne latérale de l'amphidinolide C, a également été préparé. Après une première approche infructueuse utilisant une hydroboration d'un motif ényne, ce motif a pu être préparé en utilisant des couplages palladiés judicieusement choisis aboutissant au fragment C25-C34 sous sa forme d'ester *N*-méthyl-imidoacétique boronique. Le centre stéréogène en C29 a été installé de manière efficace en utilisant une élimination réductrice d'un  $\alpha$ -bromo-époxyde chiral, lui même préparé par époxydation asymétrique par la méthode de Yamamoto. La déprotection de cet ester *N*-méthyl-imidoacétique boronique et son couplage au motif butyrolactone sont actuellement à l'étude. (Schéma 99)

### Synthèse des fragments C10-C19 et C1-C19.



### Synthèse du fragment C20-C29 de l'amphidinolide F.



### Synthèse du fragment C20-C34 de l'amphidinolide C.

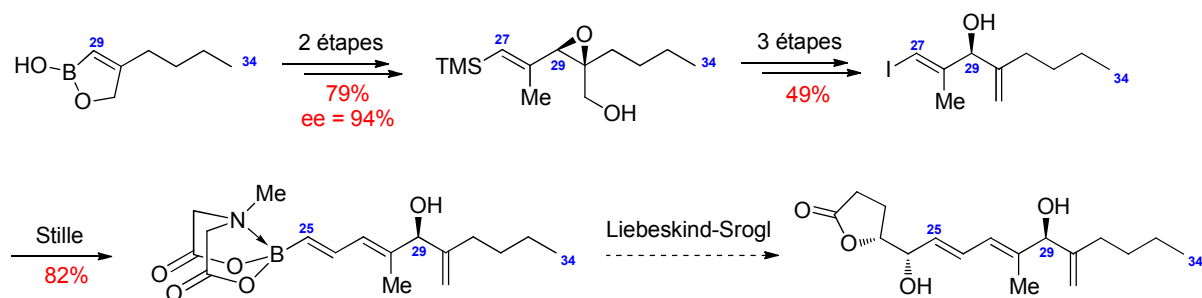


Schéma 99 : Schéma récapitulatif de la synthèse des fragments C10-C19 et C20-C29/C34.

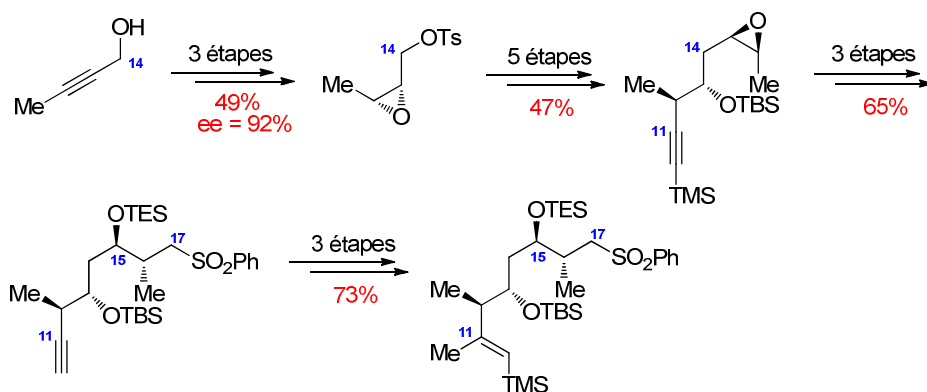
Même si les fragments C1-C9 et C10-C19 ont pu être assemblés par un couplage de Stille en utilisant l'amélioration de Liebeskind, le couplage au fragment C20-C29 n'a pu être réalisé. En effet, une étude de C-glycosylation modèle réalisée sur l'acétate de lactol correspondant n'a pu donner le composé attendu malgré de nombreux essais. Ainsi une déconnection utilisant une addition de sulfone en lieu et place de la C-glycosylation a été proposée.

Un fragment C10-C17 comportant la sulfone clé de cette nouvelle approche a pu être obtenu par ouverture d'un époxyde préalablement préparé lors de notre précédente approche. Ainsi le fragment C10-C17 été obtenu par une séquence en quatorze étapes avec un rendement global de 11%.

Enfin, le fragment C18-C29 correspondant a également été synthétisé en utilisant une méthodologie d'iodocyclisation pour former le cycle 2,5-*trans* THF de ce fragment. Le motif diénique a, ici encore, été introduit par un couplage de Liebeskind-Srogl de manière similaire à l'approche développée pour le fragment C20-C29. Enfin un précurseur d'aldéhyde a été introduit grâce à un groupement nitrile.

Malheureusement, la réduction ménagée de ce nitrile n'a pas conduit à l'aldéhyde désiré, ne permettant pas de valider à ce jour cette stratégie. Des travaux sont encore actuellement à l'étude afin de proposer un autre précurseur d'aldéhyde compatible avec notre séquence réactionnelle. (Schéma 100)

## Synthèse du fragment C10-C17.



## Synthèse du fragment C18-C29 de l'amphidinolide C.

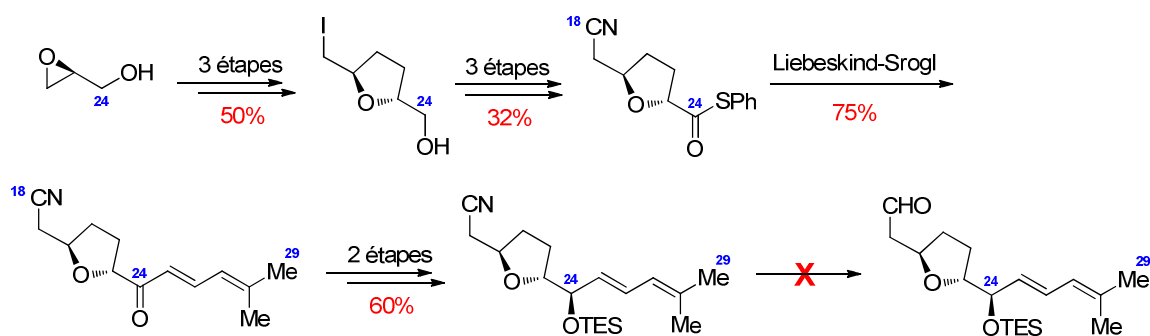


Schéma 100 : Schéma récapitulatif de la synthèse des fragments C10-C17 et C18-C29.



## **Bibliographie**

- (1) a) Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77-93 ; b) Kobayashi, J.; Kubota, T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451-460.
- (2) Lu, L.; Zhang, W.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7253-7255.
- (3) Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Morency, L.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Laurich, D.; Beaufils, F.; Tamiya, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3983-4010.
- (4) Williams, D. R.; Kissel, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198-11199.
- (5) Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4489-4492.
- (6) Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765-766.
- (7) Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Angew. Chem. Int Ed.* **2009**, *48*, 2364-2366.
- (8) Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945-948.
- (9) Trost, B. M.; Papillon, J. P. N.; Nussbaumer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921-17937.
- (10) Colby, E. A.; O'Brien, K. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 998-999.
- (11) Clark, J. S.; Romiti, F. *Angew. Chem. Int Ed.* **2013**, *52*, 10072-10075.
- (12) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 1085-1093.
- (13) Lepage, O.; Kattnig, E.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.
- (14) Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191-5194.
- (15) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Walchli, M. R.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 490-494.
- (16) Kubota, T.; Sakuma, Y.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 83-87.
- (17) Kubota, T.; Suzuki, A.; Yamada, M.; Baba, S.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **2010**, *82*, 333-338.
- (18) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Ishibashi, M.; Shigemori, H.; Yamasu, T.; Hirota, H.; Sasaki, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1259-1261.
- (19) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1363-1366.
- (20) Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1613-1625.
- (21) Shotwell, J. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3865-3868.
- (22) Roush, W. R.; Pinchuk, A. N.; Micalizio, G. C. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 9413-9417.
- (23) Bates, R. H.; Shotwell, J. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4343-4346.
- (24) Brown, H. C.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686-4687.
- (25) Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644-13645.

- (26) Mohapatra, D. K.; Rahaman, H.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K. *Synlett* **2007**, 4, 567-570.
- (27) Mohapatra, D. K.; Dasari, P.; Rahaman, H.; Pal, R. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 6276-6279.
- (28) Smith, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tet. Lett.* **1998**, 39, 8765-8768.
- (29) Roy, S.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5326-5329.
- (30) He, A.; Sutivisedsak, N.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3124-3127.
- (31) Paudyal, M. P.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2954-2957.
- (32) Morra, N. A.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 572-575.
- (33) Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1, 67-70.
- (34) a) Menendez Perez, B.; Schuch, D.; Hartung, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3532-3541 ; b) Schuch, D.; Fries, P.; Dönges, M.; Pérez, B. M.; Hartung, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12918-12920.
- (35) Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C.; Bajtos, B.; Machin, B. P.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5614-5617.
- (36) Morra, N. A.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8632-8644.
- (37) Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1460-1463.
- (38) Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1464-1467.
- (39) Clark, J. S.; Whitlock, G.; Jiang, S.; Onyia, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2578-2579.
- (40) Clark, J. S.; Fessard, T. C.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1773-1776.
- (41) Wu, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1178-1181.
- (42) Raghavan, S.; Krishnaiah, V.; Rathore, K. *Tet. Lett.* **2008**, 49, 4999-5002.
- (43) Armstrong, A.; Pyrkotis, C. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 3325-3328.
- (44) Delcamp, J. H.; Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8460-8463.
- (45) Mahapatra, S.; Carter, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4582-4585.
- (46) Ley, S. V.; Michel, P. *Synthesis* **2004**, 1, 147-150.
- (47) Mahapatra, S.; Carter, R. G. *Angew. Chem. Int Ed.* **2012**, 51, 7948-7951.
- (48) Shigemasa, Y.; Yasui, M.; Ohrai, S.; Sasaki, M.; Sashiwa, H.; Saimoto, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 910-912.
- (49) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537-2538.
- (50) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957-1959.
- (51) Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9850-9853.
- (52) Smith, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 962-973.

- (53) Mahapatra, S.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792-10803.
- (54) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Jacobi von Wangelin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* 8-9.
- (55) Valot, G.; Regens, C. S.; O'Malley, D. P.; Godineau, E.; Takikawa, H.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int Ed.* **2013**, *52*, 9534-9538.
- (56) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- (57) Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- (58) Jalce, G.; Seck, M.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3240-3241.
- (59) Jalce, G.; Franck, X.; Figadère, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 378-386.
- (60) Szlosek, M.; Figadère, B. *Angew. Chem. Int Ed.* **2000**, *39*, 1799-1801.
- (61) Jalce, G.; Franck, X.; Seon-Meniel, B.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 5905-5908.
- (62) Szlosek, M.; Franck, X.; Figadère, B.; Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5169-5172.
- (63) Ferrié, L.; Figadère, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4976-4979.
- (64) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 5325-5328.
- (65) Kazmaier, U.; Schauss, D.; Pohlman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1017-1019.
- (66) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- (67) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- (68) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- (69) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126.
- (70) Skrydstrup, T.; Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 7145-7148.
- (71) Mihelich, E. D.; Daniels, K.; Eickhoff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7690-7692.
- (72) Stewart, C. A.; Peng, X.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2008**, *3*, 433-437.
- (73) Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228-9231.
- (74) Hon, Y.-S.; Lin, S.-W.; Lu, L.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5019-5034.
- (75) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.
- (76) a) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254 ; b) Rand, C. L.; Van Horn, D. E.; Moore, M. W.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093-4096.
- (77) Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068-1071.
- (78) Cid, B.; Pattenden, G. *Synlett* **1998**, 540-542.
- (79) Williams, D. R.; Walsh, M. J.; Miller, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038-9045.
- (80) Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449-1452.

- (81) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tet. Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- (82) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727.
- (83) Trost, B. M.; Ball, Z. T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.
- (84) Rychnovsky, S. D.; Kim, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659-2660.
- (85) Trost, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301-2303.
- (86) Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933-7935.
- (87) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.
- (88) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.
- (89) Yu, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3554-3557.
- (90) Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132-1140.
- (91) Bitter, I.; Töke, L.; Bende, Z.; Kárpáti-Ádám, É.; Soós, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4501-4505.
- (92) Shapiro, E. A.; Kalinin, A. V.; Ugrak, B. I.; Nefedov, O. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 709-713.
- (93) Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316-4324.
- (94) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268-2278.
- (95) Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435-2454.
- (96) a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227 ; b) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- (97) Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405-5415.
- (98) Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *65*, 191-198.
- (99) Burghart, J.; Sorg, A.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6469-6483.
- (100) Duboudin, J. G.; Jousseau, B.; Bonakdar, A.; Saux, A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 227-232.
- (101) Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int Ed.* **2005**, *44*, 4389-4391.
- (102) Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286-287.
- (103) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716-6717.
- (104) Larivée, A.; Unger, J. B.; Thomas, M.; Wirtz, C.; Dubost, C.; Handa, S.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int Ed.* **2011**, *50*, 304-309.
- (105) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318-333.
- (106) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355-1358.
- (107) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Ladduwahetty, T. *Tet. Lett.* **1984**, *25*, 2069-2072.

- (108) Stamos, D. P.; Taylor, A. G.; Kishi, Y. *Tet. Lett.* **1996**, 37, 8647-8650.
- (109) Struble, J. R.; Lee, S. J.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4710-4718.
- (110) Paterson, I.; Doughty, V. A.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Angew. Chem. Int Ed.* **2000**, 39, 1308-1312.
- (111) Durham, T. B.; Blanchard, N.; Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9307-9317.
- (112) Chany, A.-C.; Casarotto, V.; Schmitt, M.; Tarnus, C.; Guenin-Macé, L.; Demangel, C.; Mirguet, O.; Eustache, J.; Blanchard, N. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14413-14419.
- (113) Furstner, A.; Funel, J.-A.; Tremblay, M.; Bouchez, L. C.; Nevado, C.; Waser, M.; Ackerstaff, J.; Stimson, C. C. *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
- (114) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434-9453.
- (115) Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4161-4167.
- (116) Pinsard, P.; Lellouche, J. P.; Beaucourt, J. P.; Gree, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354, 193-202.
- (117) Williams, I.; Kariuki, B. M.; Reeves, K.; Cox, L. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4389-4392.
- (118) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2190-2197.
- (119) Zhu, L.; Mootoo, D. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3475-3478.
- (120) Zhang, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8134-8135.
- (121) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564-2566.
- (122) Nicolaou, K. C.; Stepan, A. F.; Lister, T.; Li, A.; Montero, A.; Tria, G. S.; Turner, G. I.; Tang, Y.; Wang, J.; Denton, R. M.; Edmons, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13110-13119.



## **-Partie Expérimentale-**

---





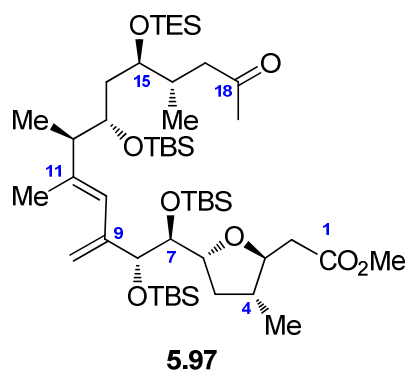
## ***General :***

All the reactions were performed under inert atmosphere (N<sub>2</sub> or Ar). THF was distilled over sodium/benzophenone mixture. Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were purified by filtration over activated molecular sieves. MeOH was purified by filtration over activated alumina. DMF was purchased as anhydrous grade from Acros Organics and used as received. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm) plates purchased from Merck. Compounds were visualized by exposure to a UV lamp ( $\lambda = 254$  and 365 nm), an aqueous solution of KMnO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or an acidic solution of vanillin in EtOH and followed by gentle heating. Flash chromatographies were performed using Merck (230-400 mesh) silica gel.

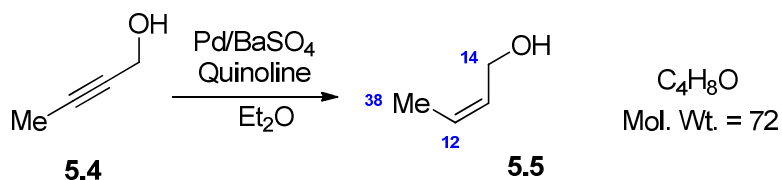
<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded by using a Bruker Advance 300 (300 MHz), spectrometer in the solvent indicated. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm and the coupling constants ( $J$ ) in Hz. The solvent signals were used as reference (CDCl<sub>3</sub> :  $\delta_C = 77.16$  ppm, residual CHCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub> :  $\delta_H = 7.26$  ppm. Multiplicities are described by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintet, sext. = sextet, sept. = septet, m = multiplet, br = broad. Infrared spectra were recorded by using a Bruker IRTF Vector 22 spectrometer and wavenumbers ( $\nu$ ) were given in cm<sup>-1</sup>. High-resolution mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier (ESI-TOF) spectrometer. Optical rotations ( $\alpha_D$ ) were measured with an Optical Activity polAAr 32 polarimeter.



***Synthesis of C1-C19 fragment of amphidinolides C and F.***





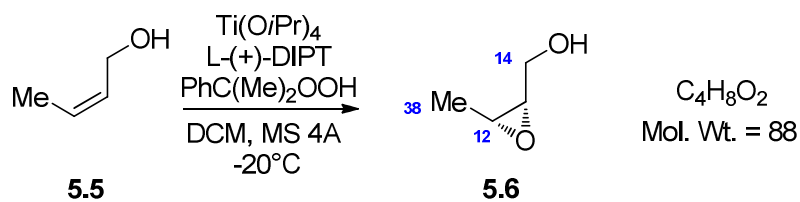


To a solution of 2-butyn-1-ol (14 g, 200 mmol) and quinoline (0.23 mL, 2 mmol, 0.01 eq) in Et<sub>2</sub>O (100 mL) was added Pd/BaSO<sub>4</sub> (2.13 g, 1 mmol, 0.005 eq). Then H<sub>2</sub> was bubbled into the solution during 36 h. After completion of the reaction (monitoring by <sup>1</sup>H NMR), the reaction was filtered over Celite pad and the solvent was carefully concentrated at atmospheric pressure. The resulting crude mixture was distilled at atmospheric pressure to afford (Z)-alcohol **5.5** (11.8 g, 163 mmol, 81%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.68-5.61 (m, 2H, H<sub>12</sub> and H<sub>13</sub>), 4.24 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 2.19 (s, 1H, -OH) 1.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H<sub>38</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 129.3 (C<sub>12</sub> or C<sub>13</sub>), 127.5 (C<sub>12</sub> or C<sub>13</sub>), 58.5 (C<sub>14</sub>), 13.2 (C<sub>38</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3021, 1025, 968 cm<sup>-1</sup>.



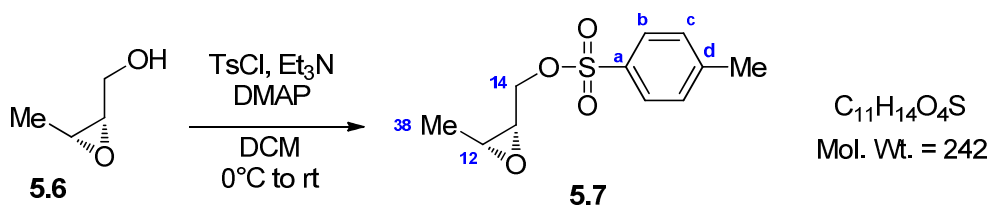
To a cooled ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of (Z)-alcohol **5.5** (5.121 g, 71.125 mmol, 1 eq) in dry DCM (175 mL) was added molecular sieves (2.66 g), L-(+)-DIPT (2.08 mL, 9.95 mmol, 0.14 eq) and  $\text{Ti(OiPr)}_4$  (2.12 mL, 7.112 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred at this temperature during 30 minutes. Then cumyl hydroperoxide (25.53 mL, 142.25 mmol, 2 eq, 80%) was added dropwise over 15 minutes. The stirring was maintained at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  during 18 h. After this time a solution of citric acid (1 eq in  $\text{Et}_2\text{O}$ /acetone 1:1) was added, and the resulting mixture was allowed to warm at room temperature during 30 minutes. The crude mixture was then filtered on Celite, concentrated and purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 50% to 100%) to furnish epoxide **5.6** (4.935 g, 56.07 mmol, 79%)

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.84 (dd,  $J$  = 12.2, 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.68 (dd,  $J$  = 12.2, 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ), 3.20 – 3.07 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$  and  $\text{H}_{13}$ ), 2.07 (brs, 1H, -OH), 1.31 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 60.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 56.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 52.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 13.5 ( $\text{C}_{38}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3320, 1033, 987, 938, 782  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-8.7$  ( $c$  = 4.0,  $\text{CHCl}_3$ ).



To a cooled (0 °C) solution of epoxide **5.6** (3.37 g, 38.31 mmol, 1 eq) in dry DCM (150 mL) was added triethylamine (11.7 mL, 84.12 mmol, 1.5 eq), dimethylaminopyridine (3.39 g, 28.04 mmol, 0.5 eq) and tosylchloride (12.78 g, 67.30 mmol, 1.2 eq). The solution was allowed to warm to room temperature, after 1.5 h the reaction was hydrolyzed with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phase was washed by sat. aq. solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), water (50 mL), brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  30% to 40%) to yield tosylate **5.7** (7.139 g, 29.5 mmol, 77%).

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC [4.6 X 250 mm, Chiralcel AD column, hexane/ *i*-PrOH 90:10, 1 mL. min<sup>-1</sup>, retention times: 14.17 min (major) and 17.74 min (minor)] to be 92% ee.

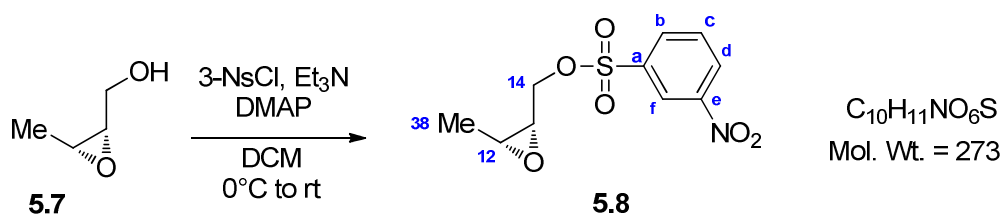
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 4.16 (dd,  $J$  = 11.2, 5.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.09 (dd,  $J$  = 11.2, 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ), 3.16 – 3.05 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$  and  $\text{H}_{13}$ ), 2.44 (s, 3H, -Me), 1.22 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.2 ( $\text{C}_a$ ), 132.9 ( $\text{C}_d$ ), 130.1 ( $\text{C}_c$ ), 128.1 ( $\text{C}_b$ ), 68.0 ( $\text{C}_{14}$ ), 53.1 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_{13}$ ), 52.3 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_{13}$ ), 21.8 (-Me), 13.2 ( $\text{C}_{38}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 1598, 1360, 1174, 956, 784, 663 cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]_D$**  = -18.2 ( $c$  = 6.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 265.0505, found: 265.0502.



To a cooled (0 °C) solution of epoxide **5.6** (849 mg, 9.65 mmol, 1 eq) in dry DCM (25 mL) was added triethylamine (2.01 mL, 14.47 mmol, 1.5 eq), dimethylaminopyridine (583 mg, 4.82 mmol, 0.5 eq) and *m*-nosylchloride (2.35 g, 67.30 mmol, 1.2 eq). The solution was allowed to warm at room temperature. After 1.5 h the reaction was hydrolyzed with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were washed by sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), water (50 mL), brine (50 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrate under reduced pressure. The crude was purified on silica gel (AcOEt/PE 30% to 40%) to yield sulfonate **5.8** (1.52 g, 5.57 mmol, 57%).

Enantiomeric excess after recrystallization was determined by chiral HPLC [4.6 X 250 mm, Chiralcel AD column, hexane/ *i*-PrOH 90:10, 1 mL.  $\text{min}^{-1}$ , retention times: 26.15 min (major) and 27.26 min (minor)] to be 86% ee after a first recrystallization and 80% ee after a second recrystallization.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.77 (brt,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_f$ ), 8.52 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.1, 1.1 Hz, 1 $\text{H}_d$ ), 8.27 (ddd,  $J$  = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 7.82 (brt,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 4.39 (dd,  $J$  = 11.4, 4.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.19 (dd,  $J$  = 11.4, 6.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}'$ ), 3.23 – 3.05 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$  and  $\text{H}_{13}$ ), 1.26 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.5 ( $\text{C}_e$ ), 138.3 ( $\text{C}_a$ ), 133.3 ( $\text{C}_b$ ), 131.0 ( $\text{C}_c$ ), 128.5 ( $\text{C}_d$ ), 123.4 ( $\text{C}_f$ ), 69.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 53.0 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_{13}$ ), 52.4 ( $\text{C}_{12}$  or  $\text{C}_{13}$ ), 13.3 ( $\text{C}_{38}$ ) ppm.

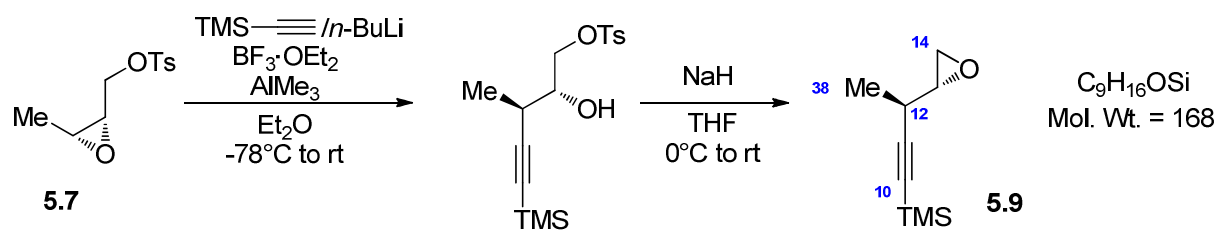
**IR** (neat):  $\nu$  = 1535, 1340, 1188, 951, 883, 812, 734, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = −15.8 ( $c$  = 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.1.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274.0385, found: 274.0387.





To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of trimethylacetylene (8.36 mL, 58.75 mmol, 2 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 mL) was added dropwise  $n\text{-BuLi}$  (23 mL, 58.75 mmol, 2 eq, 2.5 M in hexanes) and the solution was allowed to warm at  $0^\circ\text{C}$  during 20 minutes. At  $-78^\circ\text{C}$  trimethylaluminium (29.3 mL, 58.75 mmol, 2 eq, 2 M in hexane) was added dropwise, the mixture was allowed to warm at  $0^\circ\text{C}$  during 20 minutes. At  $-78^\circ\text{C}$  a solution of epoxide **5.7** (7.109 g, 29.37 mmol, 1 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) was added *via* cannula and boron trifluoride diethyl etherate (7.25 mL, 58.75 mmol, 2 eq) was then added dropwise. The mixture was allowed to warm at room temperature during 1.5 h. The resulting mixture was poured into a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) aqueous solution of Na/K tartrate (150 mL, 10%) and the stirring was maintained during 20 minutes. The mixture was extracted with ethyl acetate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo.

The residue was dissolved into anhydrous THF (150 mL) and cooled at  $0^\circ\text{C}$ . Sodium hydride (2.35 g, 58.75 mmol, 2 eq, 60% in mineral oil) was added by portions, and the solution was allowed to warm to room temperature. After consumption of the starting material, indicated by TLC, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated at reduced pressure. The crude residue was then purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  0% to 5%) to afford epoxide **5.9** (4.83 g, 28.75 mmol, 98% on two steps) as a clear oil.

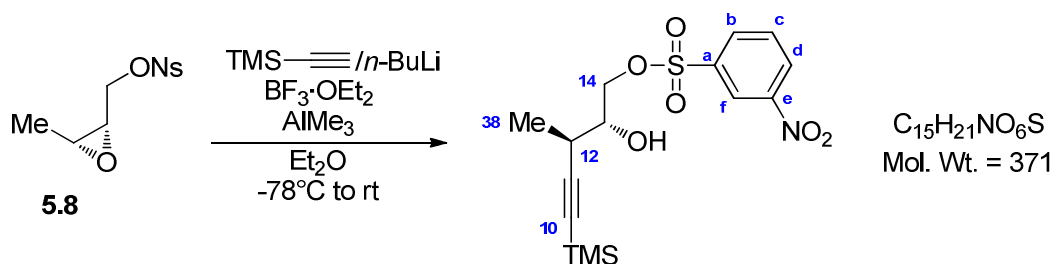
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.99 (ddd,  $J$  = 4.9, 3.8, 2.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.75 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.70 (dd,  $J$  = 5.0, 2.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ), 2.64 (qd,  $J$  = 7.1, 5.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.23 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.15 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 106.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 86.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 54.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 45.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 29.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 16.9 ( $\text{C}_{38}$ ), 0.2 ( $-\text{TMS}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2170, 1249, 890, 840, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +12.2 ( $c$  = 5.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 169.1049, found: 169.1043.



To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of trimethylacetylene (7.89 mL, 55.42 mmol, 1.5 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) was added dropwise  $n\text{-BuLi}$  (19.2 mL, 55.42 mmol, 1.5 eq, 2.5 M in hexanes), the solution was allowed to warm at  $0^\circ\text{C}$  during 20 minutes. At  $-78^\circ\text{C}$  trimethylaluminium (27.7 mL, 55.42 mmol, 1.5 eq, 2 M in hexane) was added dropwise and the mixture was allowed to warm at  $0^\circ\text{C}$  during 20 minutes. At  $-78^\circ\text{C}$  a solution of epoxide **5.8** (10.09 g, 36.95 mmol, 1 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) was added *via* cannula and boron trifluoride diethyl etherate (9.12 mL, 73.90 mmol, 2 eq) was then added dropwise. The mixture was allowed to warm at room temperature during 0.5 h. The resulting mixture was poured into cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) aqueous solution of Na/K tartrate (150 mL, 10%) and stirring was maintained during 20 minutes. The mixture was extracted with ethyl acetate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The residue was finally purified on silica gel ( $\text{AcOEt/PE} - 30\%$ ) to afford the expected sulfonate (8.17 g, 22.02 mmol, 60%) as a yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.79 (ddd,  $J$  = 2.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H,  $\text{H}_f$ ), 8.52 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_d$ ), 8.27 (ddd,  $J$  = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 7.80 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.9, 0.5 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 4.24 (dd,  $J$  = 10.3, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.18 (dd,  $J$  = 10.3, 6.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}'$ ), 3.81 – 3.67 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.73 (qd,  $J$  = 7.1, 4.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.09 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, -OH), 1.23 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.13 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>) ppm.

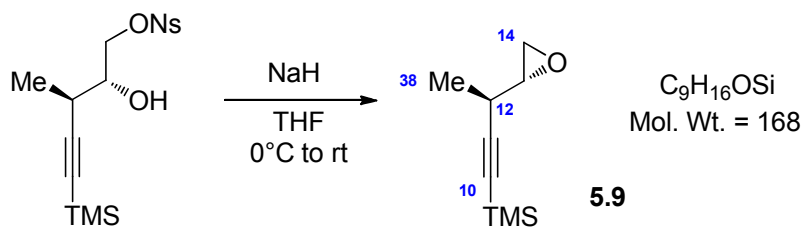
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.5 ( $\text{C}_e$ ), 138.3 ( $\text{C}_a$ ), 133.5 ( $\text{C}_b$ ), 130.9 ( $\text{C}_c$ ), 128.5 ( $\text{C}_d$ ), 123.4 ( $\text{C}_f$ ), 104.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 89.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{14}$ ), 71.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 30.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 17.1 ( $\text{C}_{38}$ ), 0.1 (-SiMe<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 1607, 1535, 1366, 1347, 1170, 1074, 952, 883, 755, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +6.0 ( $c$  = 3.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 394.1.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{SiS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 372.0937, found: 372.0938.



To a cooled (0 °C) solution of above sulfonate (8.17 g, 22.02 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (100 mL) was added sodium hydride (1.05 g, 26.42 mmol, 1.2 eq, 60% in mineral oil) by portions and the solution was allowed to warm to room temperature. After completion of the reaction, judged by TLC monitoring, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated at reduced pressure. The crude material was then purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  0% to 5%) to afford epoxide **5.9** (3.61 g, 21.48 mmol, 97%) as a clear oil.

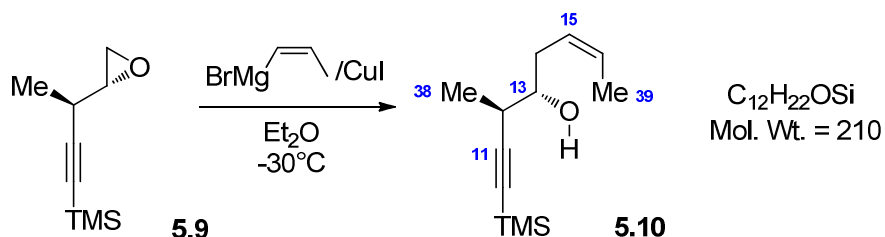
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.99 (ddd,  $J$  = 4.9, 3.8, 2.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.75 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.70 (dd,  $J$  = 5.0, 2.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ), 2.64 (qd,  $J$  = 7.1, 5.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.23 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.15 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 106.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 86.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 54.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 45.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 29.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 16.9 ( $\text{C}_{38}$ ), 0.2 ( $-\text{SiMe}_3$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2170, 1249, 890, 840, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +12.2 ( $c$  = 5.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 169.1049, found: 169.1043.



To a cooled ( $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of CuI (958 mg, 5.04 mmol, 0.15 eq) in Et<sub>2</sub>O (50 mL) was added dropwise a solution of (Z)-bromopropenylmagnesium (45.6 mL, 50.44 mmol, C=1.10 M in THF, 1.5 eq) [prepared from Mg turning and (Z)-1-bromopropene in THF]. After 20 minutes at this temperature epoxide **5.9** (5.64 g, 33.63 mmol, 1 eq) in Et<sub>2</sub>O (25 mL) was added *via* cannula. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , hydrolysed by aq. NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub> (2/1) solution, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 10%) to yield alcohol **5.10** (5.369 g, 25.56 mmol, 76%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.69 – 5.56 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 5.51 – 5.39 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 3.46 (tdd,  $J$  = 7.0, 6.0, 4.4 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 2.63 (qd,  $J$  = 7.0, 4.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.45 – 2.22 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.84 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, -OH), 1.66 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 1.22 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.16 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 9H, -SiMe<sub>3</sub>) ppm.

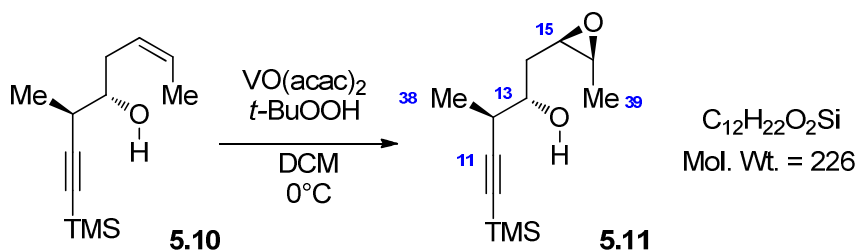
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 127.1 (C<sub>15</sub> or C<sub>16</sub>), 126.1 (C<sub>15</sub> or C<sub>16</sub>), 107.5 (C<sub>10</sub>), 87.8 (C<sub>11</sub>), 74.1 (C<sub>13</sub>), 33.4 (C<sub>12</sub>), 32.9 (C<sub>14</sub>), 17.5 (C<sub>39</sub>), 13.1 (C<sub>38</sub>), 0.3 (-SiMe<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2163, 1249, 991, 837, 759, 697 cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]_D$**  = +23.3 ( $c$  = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>: 211.3, [M+Na]<sup>+</sup>: 233.3, [M+K]<sup>+</sup>: 249.3.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>OSiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 233.1332, found: 233.1329.



To a cooled (0 °C) solution of alcohol **5.10** (5.368 g, 25.56 mmol, 1 eq) in dry DCM (225 mL) was added VO(acac)<sub>2</sub> (336 mg, 1.27 mmol, 0.05 eq) then *t*-BuOOH (13.1 mL, 51.12 mmol, 2 eq, 3.90 M in *iso*-octane). The reaction was stirred overnight and aqueous solution of KI (2%) and sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> were added. The mixture was stirred for further 15 minutes and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 30% to 50%) to afford epoxyalcohol **5.11** (4.476 g, 19.80 mmol, 77%) as a clear oil.

The diastereoselectivity of the reaction was determined by GC/MS analysis on the crude material [retention times : 11.0 min (major) and 11.2 min (minor)] and found to be 43:1 rd.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.72 (ddt, *J* = 8.3, 5.5, 4.6 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.17 – 3.11 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 3.10 – 3.03 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.68 (qd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, -OH), 1.85 (ddd, *J* = 14.5, 5.0, 4.4 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 1.74 (ddd, *J* = 14.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.16 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>) ppm.

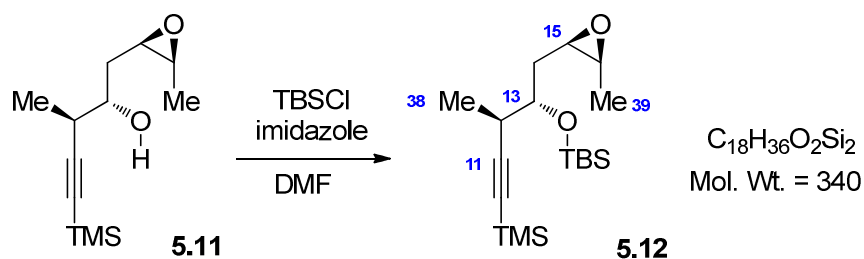
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 107.3 (C<sub>10</sub>), 87.8 (C<sub>11</sub>), 72.9 (C<sub>13</sub>), 54.8 (C<sub>16</sub>), 52.2 (C<sub>15</sub>), 33.9 (C<sub>12</sub>), 32.2 (C<sub>14</sub>), 16.7 (C<sub>39</sub>), 13.4 (C<sub>38</sub>), 0.2 (-SiMe<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 2168, 1249, 994, 837, 759, 698, 650 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub> = +20.4 (*c* = 0.88, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>: 227.3, [M+Na]<sup>+</sup>: 249.3.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 249.1287, found: 249.1282.



To a solution of epoxyalcohol **5.11** (2.772 g, 12.26 mmol, 1 eq) in DMF (11 mL) was added TBSCl (2.214 g, 14.71 mmol, 1.2 eq) and imidazole (1.66 g, 24.52 mmol, 2 eq). The mixture was stirred overnight, and the reaction was quenched with water and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was then washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 0 to 5%) to lead to protected alcohol **5.12** (3.391 g, 10.15 mmol, 83%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.86 (ddd,  $J$  = 7.3, 4.9, 4.1 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.12 – 2.93 (m, 2H, H<sub>15</sub> and H<sub>16</sub>), 2.67 (qd,  $J$  = 7.0, 4.1 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 1.91 – 1.70 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.30 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 1.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, -SiMe), 0.07 (s, 3H, -SiMe) ppm.

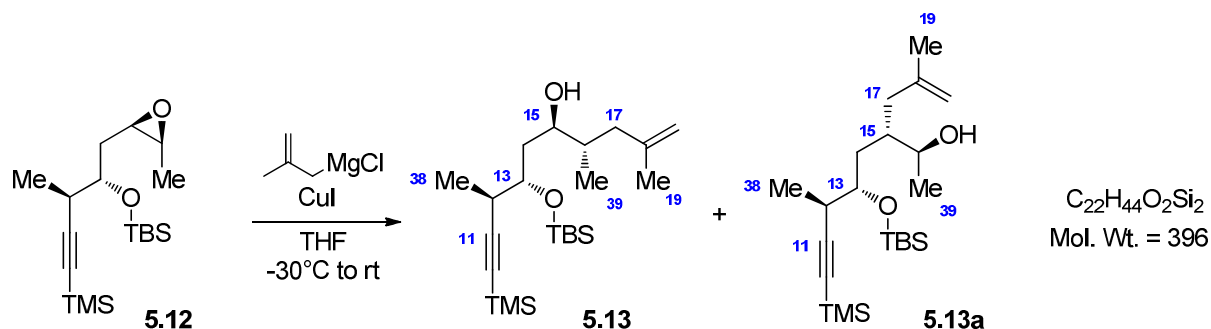
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 108.9 (C<sub>10</sub>), 86.3 (C<sub>11</sub>), 72.8 (C<sub>13</sub>), 54.8 (C<sub>16</sub>), 52.6 (C<sub>15</sub>), 33.5 (C<sub>12</sub>), 31.3 (C<sub>14</sub>), 25.9 (*t*-Bu), 18.2 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 14.9 (C<sub>39</sub>), 13.4 (C<sub>38</sub>), 0.2 (-SiMe<sub>3</sub>), -4.3 (-SiMe), -4.5 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2959, 2930, 2165, 1249, 923, 831, 775, 758, 643 cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -1.8 ( $c$  = 3.7, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup>: 363.3.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 341.2332, found: 341.2333.



To a cooled (−30 °C) solution of CuI (255 mg, 1.347 mmol, 0.6 eq) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise a solution of freshly prepared of 2-methyl-2-propenylmagnesium chloride (14 mL, 13.47 mmol, C=0.8 M in THF, 6 eq) [*prepared from Mg turnings and 2-methyl-allyl chloride maintained at 10-15 °C by an ice bath in THF*]. After 10 minutes at this temperature, protected alcohol **5.12** (750 mg, 2.245 mmol, 1 eq) in THF (15 mL) was added *via* cannula and the mixture was allowed to warm to room temperature for 30 minutes. After consumption of the starting material, the reaction was hydrolyzed with aq. NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub> (2/1) solution, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to yield alcohol **5.13** (684 mg, 1.72 mmol, 77%) as a clear oil. Further elution afforded the regioisomer **5.13a** (106 mg, 0.269 mmol, 12%) as a clear oil.

#### Compound 5.13:

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.76 (brs, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.69 (brs, 1H, =CH<sub>2</sub>'), 4.01 (dt, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.66 – 3.60 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 2.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, -OH), 2.68 (qd, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.22 (bq, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 1.94 (ddd, *J* = 14.3, 3.9, 1.9 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 1.88 – 1.76 (m, 2H, H<sub>17</sub> and H<sub>16</sub>), 1.72 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 1.50 (dt, *J* = 14.3, 9.2 Hz, 1H, H<sub>14</sub>'), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.14 (s, 12H, -SiMe<sub>3</sub> and -SiMe), 0.10 (s, 3H, SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.5 (C<sub>18</sub>), 111.8 (=CH<sub>2</sub>), 108.7 (C<sub>10</sub>), 86.6 (C<sub>11</sub>), 75.1 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 74.6 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 41.3 (C<sub>17</sub>), 36.5 (C<sub>16</sub>), 34.5 (C<sub>14</sub>), 33.0 (C<sub>12</sub>), 25.9 (*t*-Bu), 22.2 (C<sub>19</sub>), 18.1 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 14.7 (C<sub>39</sub>), 14.0 (C<sub>38</sub>), 0.2 (-SiMe<sub>3</sub>), −4.1 (-SiMe), −4.6 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 2958, 2167, 1249, 1067, 1025, 836, 776, 758, 646 cm<sup>−1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = −6.9 (*c* = 2.0, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>: 397.4.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 397.2958, found: 397.2961.

**Regio-isomer 5.13a:**

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.76 (brs, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.72 (brs, 1H, =CH<sub>2</sub>'), 3.90 – 3.76 (m, 2H, H<sub>13</sub> and H<sub>16</sub>), 2.64 (qd,  $J$  = 7.0, 3.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.03 (dd,  $J$  = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 1.95 (dd,  $J$  = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H<sub>17</sub>'), 1.82 (m, 2H, H<sub>15</sub> and -OH), 1.73 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 1.57 – 1.50 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.10 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 1.08 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, -SiMe), 0.05 (s, 3H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 144.3 (C<sub>18</sub>), 112.5 (=CH<sub>2</sub>), 109.2 (C<sub>10</sub>), 86.3 (C<sub>11</sub>), 73.4 (C<sub>13</sub> or C<sub>16</sub>), 69.5 (C<sub>13</sub> or C<sub>16</sub>), 40.3 (C<sub>17</sub>), 39.1 (C<sub>15</sub>), 33.4 (C<sub>12</sub>), 32.0 (C<sub>14</sub>), 26.1 (*t*-Bu), 22.6 (C<sub>19</sub>), 18.4 (C<sub>39</sub>), 18.2 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 14.1 (C<sub>38</sub>), 0.3 (-SiMe<sub>3</sub>), -4.1 (-SiMe), -4.2 (-SiMe) ppm.

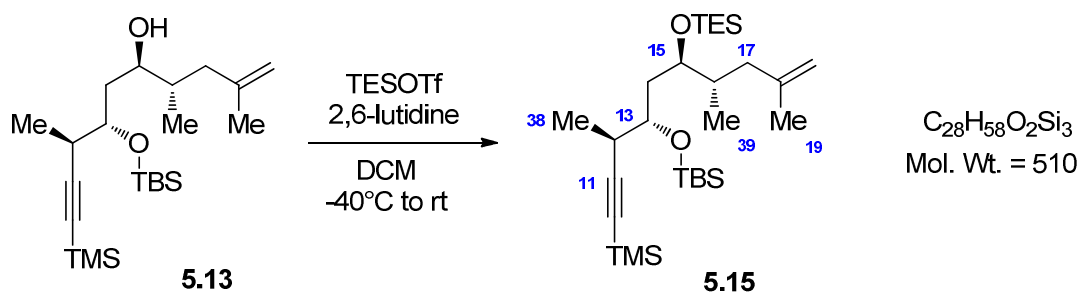
**IR** (neat):  $\nu$  = 2962, 2166, 1085, 1069, 938, 833, 774, 758, 646 cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -24.0 ( $c$  = 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>: 397.4, [M+Na]<sup>+</sup>: 419.4.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 397.2958, found: 397.2959.





To a cooled ( $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of alcohol **5.13** (618 mg, 1.56 mmol, 1 eq) and 2,6-lutidine (435  $\mu\text{L}$ , 3.744 mmol, 2.4 eq) in DCM (40 mL) was added dropwise TESOTf (422  $\mu\text{L}$ , 1.872 mmol, 1.2 eq). After 15 minutes the mixture was allowed to warm to room temperature during 1 h. Water was then added, the reaction medium was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduce pressure. The crude mixture was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} - 1.5\%$ ) to furnish TES-ether **5.15** (757 mg, 1.48 mmol, 95%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.75 (brs, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.72 (brs, 1H,  $=\text{CH}_2'$ ), 3.75 (td,  $J$  = 6.5, 3.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.73 (td,  $J$  = 6.6, 2.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.61 (qd,  $J$  = 7.0, 3.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.89 (dt,  $J$  = 13.8, 6.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.86 – 1.77 (m, 2H,  $\text{H}_{16}$  and  $\text{H}_{17}$ ), 1.71 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ), 1.61 – 1.47 (m, 1H,  $\text{H}_{14}'$ ), 1.15 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.96 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 9H, -Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.86 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ), 0.58 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 6H, -Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 0.12 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, -SiMe), 0.05 (s, 3H, -SiMe) ppm.

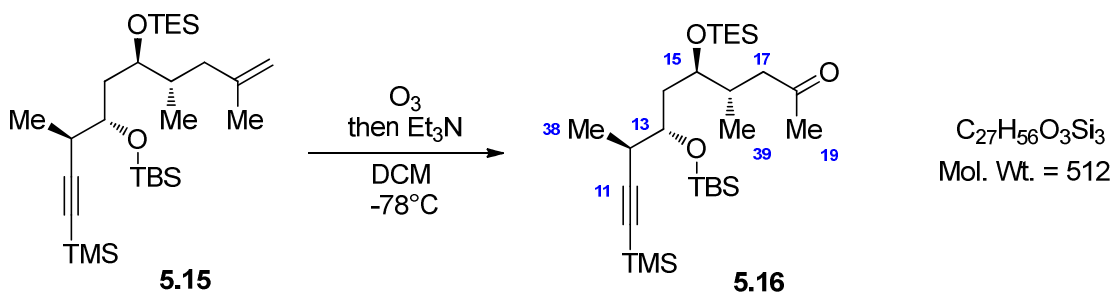
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.5 ( $\text{C}_{18}$ ), 111.8 ( $=\text{CH}_2$ ), 108.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 86.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.9 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 71.7 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 39.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 37.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 35.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 32.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 26.0 (*t*-Bu), 22.4 ( $\text{C}_{19}$ ), 18.2 ( $\text{C}_q$  *t*-Bu), 15.9 ( $\text{C}_{38}$ ), 15.0 ( $\text{C}_{39}$ ), 7.1 (-Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 5.4 (-Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 0.3 (-SiMe<sub>3</sub>), -4.2 (-SiMe), -4.4 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2957, 2933, 2877, 2172, 1460, 1375, 1250, 1111, 1004, 837, 774, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +7.8 ( $c$  = 1.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 551.4,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 533.4.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{59}\text{O}_2\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 511.3823, found: 511.3821.



To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of TES-ether **5.15** (70 mg, 0.137 mmol, 1 eq) in DCM (1.5 mL) was added a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) saturated solution of  $\text{O}_3$  in DCM (5.5 mL, 0.137 mmol, 1 eq,  $\text{C}=0.025\text{ M}$ ) in one portion. After 15 minutes, the reaction was quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (90  $\mu\text{L}$ , 0.635 mmol, 5 eq) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The hydrolysis was then continued by addition of aq. KI (2%) and sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , the mixture was stirred for 3 hours. Then the layers were separated, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The crude was then purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} - 3\%$ ) to afford methylketone **5.16** (44 mg, 0.0859 mmol, 63%) as colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.73 (m, 2H,  $\text{H}_{13}$  and  $\text{H}_{15}$ ), 2.59 (qd,  $J$  = 7.1, 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.49 (dd,  $J$  = 16.3, 3.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 2.37 – 2.21 (m, 2H,  $\text{H}_{16}$  and  $\text{H}_{17}$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{H}_{19}$ ), 1.78 (ddd,  $J$  = 13.6, 7.7, 4.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.57 (ddd,  $J$  = 13.6, 8.7, 5.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}'$ ), 1.14 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.96 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 9H,  $-\text{Si}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 0.89 (s, 12H, *t*-Bu and  $\text{H}_{39}$ ), 0.60 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 6H,  $-\text{Si}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$ ), 0.12 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_3$ ), 0.06 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ), 0.06 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ) ppm.

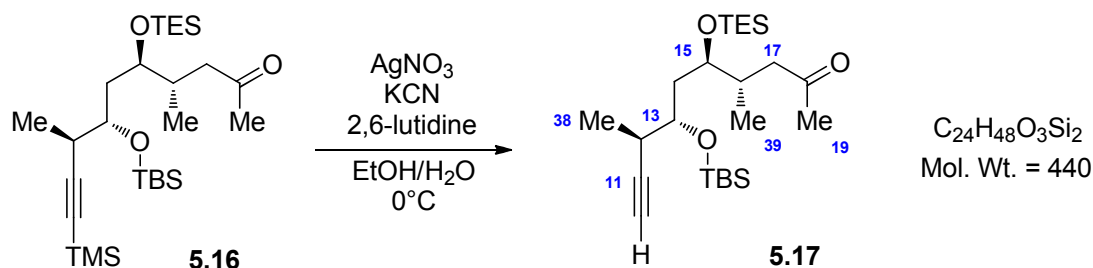
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 208.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 108.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 86.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 71.2 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 44.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 37.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 33.1 ( $\text{C}_{19}$ ), 32.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 30.8 ( $\text{C}_{16}$ ), 25.9 (*t*-Bu), 18.1 ( $\text{C}_q$  *t*-Bu), 16.6 ( $\text{C}_{38}$ ), 15.1 ( $\text{C}_{39}$ ), 7.1 ( $-\text{Si}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 5.3 ( $-\text{Si}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$ ), 0.3 ( $-\text{SiMe}_3$ ),  $-4.3$  ( $-\text{SiMe}$ ),  $-4.4$  ( $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2957, 2878, 2164, 1719, 1461, 1249, 1066, 835, 774, 742, 649  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-6.1$  ( $c$  = 2.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 513.3,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 535.3.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{57}\text{O}_3\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 513.3616, found: 513.3610.



To a cooled (0 °C) solution of methylketone **5.16** (215 mg, 0.419 mmol, 1 eq) in EtOH/H<sub>2</sub>O (5.5 mL, 9:1) was added 2,6-lutidine (3 mL) followed by AgNO<sub>3</sub> (284 mg, 1.676 mmol, 4 eq) in one portion and the flask was covered with aluminum foil to protect from light. After 20 minutes a solution of KCN (408 mg, 6.28 mmol, 15 eq) in H<sub>2</sub>O (1 mL) was added. After consumption of the starting material, the reaction mixture was hydrolyzed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 7%) to yield alkyne **5.17** (175 mg, 0.397 mmol, 95%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.77 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 3.7 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.71 (td, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 2.64 – 2.47 (m, 2H, H<sub>12</sub> and H<sub>17</sub>), 2.30 – 2.17 (m, 2H, H<sub>17</sub>' and H<sub>16</sub>), 2.12 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 2.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 1.77 (ddd, *J* = 13.9, 7.2, 5.0 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 1.57 (ddd, *J* = 13.9, 7.5, 6.3 Hz, 1H, H<sub>14</sub>'), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, -SiMe), 0.06 (s, 3H, -SiMe) ppm.

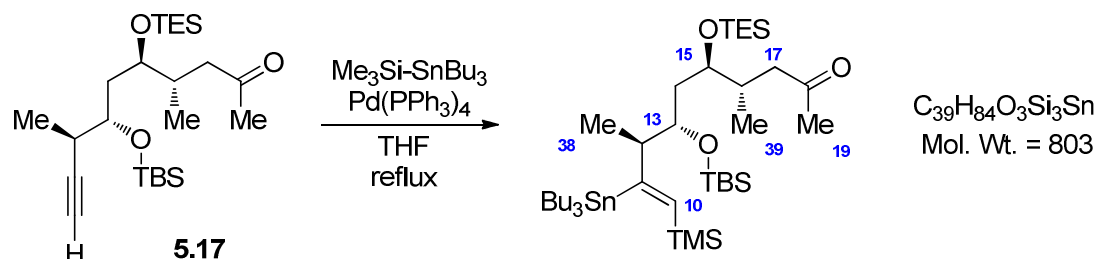
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.8 (C<sub>18</sub>), 86.0 (C<sub>11</sub>), 72.6 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 71.1 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 70.1 (C<sub>10</sub>), 45.1 (C<sub>17</sub>), 37.6 (C<sub>14</sub>), 33.0 (C<sub>19</sub>), 31.8 (C<sub>12</sub>), 30.7 (C<sub>16</sub>), 26.0 (*t*-Bu), 18.2 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 16.5 (C<sub>38</sub>), 15.1 (C<sub>39</sub>), 7.1 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.3 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -4.3 (-SiMe), -4.4 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 3277, 2957, 2878, 2162, 1718, 1461, 1254, 1080, 1005, 835, 774, 743 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = -7.3 (*c* = 2.4, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>: 441.3, [M+Na]<sup>+</sup>: 463.3.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 441.3220, found: 441.3227.



To a solution of alkyne **5.17** (175 mg, 0.397 mmol, 1 eq) in THF (2.5 mL) was added trimethylsilyl-tributylstannane (216 mg, 0.595 mmol, 1.5 eq) followed by Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27 mg, 23.8 μmol, 1.5 eq) and the reaction mixture was heated to reflux during 12 h. After this, the reaction was cooled to room temperature, then filtered on a silica plug (3 cm) and eluted with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was then concentrated and purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 1%) to obtain the corresponding vinylstannane (213 mg, 0.265 mmol, 67%) as a colorless oil.

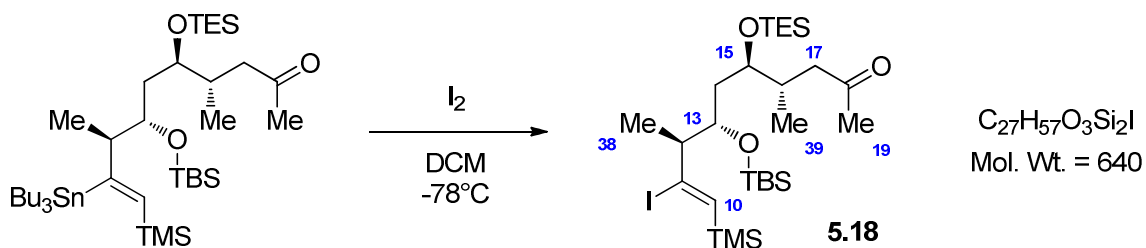
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.66 (s, *J*<sub>Sn-H</sub> = 185.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.79 (ddd, *J* = 7.5, 5.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.73 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 2.0 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 2.59 (qd, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 2.19 – 2.07 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.10 (brs, 3H, H<sub>19</sub>), 1.53 – 1.17 (m, 14H, -CH<sub>2</sub> β-Sn, -CH<sub>2</sub> γ-Sn, H<sub>14</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.86 (m, 30H, *t*-Bu, H<sub>38</sub>, H<sub>39</sub>, -CH<sub>2</sub> α-Sn, -CH<sub>3</sub> δ-Sn), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 15H, -SiMe<sub>3</sub>, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.5 (C<sub>18</sub>), 167.2 (C<sub>11</sub>), 144.7 (C<sub>10</sub>), 73.3 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 72.1 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 50.4 (C<sub>12</sub>), 44.5 (C<sub>17</sub>), 37.3 (C<sub>14</sub>), 32.5 (C<sub>19</sub>), 30.9 (C<sub>16</sub>), 29.4 (-CH<sub>2</sub> β-Sn), 27.7 (-CH<sub>2</sub> α-Sn), 26.1 (*t*-Bu), 18.3 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 17.1 (C<sub>39</sub>), 15.2 (C<sub>38</sub>), 13.8 (-CH<sub>3</sub> γ-Sn), 11.9 (-CH<sub>2</sub> δ-Sn), 7.1 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.4 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.5 (-SiMe<sub>3</sub>), -3.7 (-SiMe), -4.2 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 2956, 1719, 1461, 1247, 1003, 860, 833, 773, 743, 722, 664 cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI): *m/z*: [M<sup>120</sup>Sn+H]<sup>+</sup>: 805.5, [M<sup>120</sup>Sn+Na]<sup>+</sup>: 827.4.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>39</sub>H<sub>85</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub><sup>120</sup>Sn [M+H]<sup>+</sup>: 805.4829, found: 805.4838.



To a cooled (−78 °C) solution of above vinylstannane (213 mg, 0.265 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) was added dropwise a solution of iodine (213 μL, 1 M in DCM). After a persistent coloration of the solution and consumption of the starting material by TLC monitoring, the reaction mixture was quenched by sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O, the organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 4%) to afford vinyl iodide **5.18** (157 mg, 0.245 mmol, 92%) as pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 4.11 (td, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.79 (td, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 2.70 (qdd, *J* = 6.9, 4.0, 1.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.41 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 2.33 – 2.18 (m, 2H, H<sub>16</sub> and H<sub>17</sub>'), 2.14 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 1.44 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.19 (s, 9H, -SiMe<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, -SiMe), 0.11 (s, 3H, -SiMe) ppm.

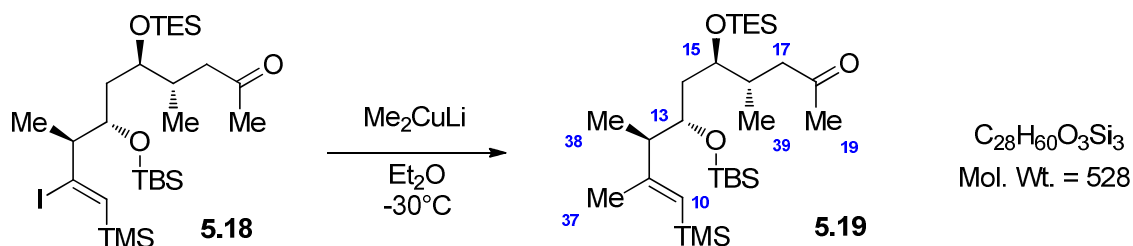
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.7 (C<sub>18</sub>), 137.5 (C<sub>10</sub>), 125.1 (C<sub>11</sub>), 73.0 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 71.0 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 56.6 (C<sub>12</sub>), 44.4 (C<sub>17</sub>), 35.7 (C<sub>14</sub>), 32.3 (C<sub>19</sub>), 30.7 (C<sub>16</sub>), 26.0 (*t*-Bu), 18.1 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 17.3 (C<sub>39</sub>), 13.7 (C<sub>38</sub>), 7.1 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.3 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), −0.9 (-SiMe<sub>3</sub>), −4.1 (-SiMe), −4.2 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 2956, 1719, 1248, 1109, 1005, 834, 774, 743, 723 cm<sup>−1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = −21.4 (*c* = 2.1, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>: 641.3, [M+Na]<sup>+</sup>: 663.3.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>27</sub>H<sub>58</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 641.2739, found: 641.2736.



To a cooled (−30 °C) suspension of CuI (243 mg, 1.280 mmol, 5.5 eq) in Et<sub>2</sub>O (4 mL) was added dropwise methyllithium (1.395 μL, 2.232 mmol, 10 eq, 1.6 M in Et<sub>2</sub>O). The solution turned yellow and CuI dissolved, after 5 min, solution of vinyl iodine **5.18** (149 mg, 0.232 mmol, 1 eq) in Et<sub>2</sub>O (2 mL) was added. After 20 min at this temperature and completion of the starting material, aq. NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub> (2/1) was poured into the mixture. The medium was then extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 1.5%) to give olefin **5.19** (114 mg, 0.216 mmol, 93%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.29 – 5.11 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 3.81 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 3.5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.71 (ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.3 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 2.36 – 2.19 (m, 3H, H<sub>12</sub> and H<sub>17</sub>), 2.20 – 2.11 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.10 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 1.78 (s, 3H, H<sub>37</sub>), 1.45 (ddd, *J* = 13.8, 7.9, 6.0 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 1.34 (ddd, *J* = 13.8, 7.6, 4.8 Hz, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 12H, -SiMe<sub>3</sub> and -SiMe), 0.07 (s, 3H, -SiMe) ppm.

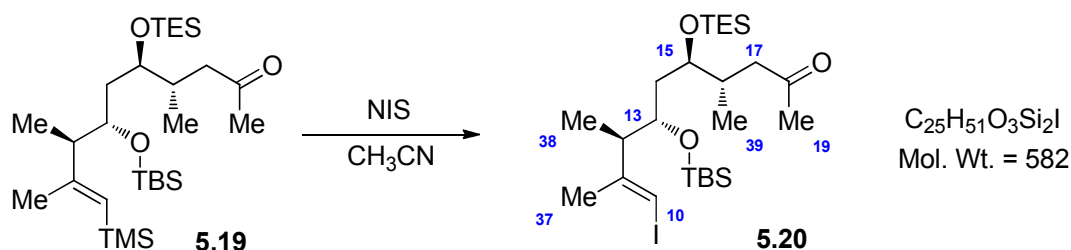
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.6 (C<sub>18</sub>), 156.7 (C<sub>11</sub>), 124.6 (C<sub>10</sub>), 73.1 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 71.1 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 49.8 (C<sub>12</sub>), 44.9 (C<sub>17</sub>), 36.8 (C<sub>14</sub>), 32.9 (C<sub>19</sub>), 30.8 (C<sub>16</sub>), 26.0 (*t*-Bu), 21.6 (C<sub>37</sub>), 18.2 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 16.8 (C<sub>39</sub>), 13.3 (C<sub>38</sub>), 7.1 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.3 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.2 (-SiMe<sub>3</sub>), -4.2 (-SiMe), -4.3 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 2955, 1719, 1611, 1461, 1248, 1041, 1005, 833, 773, 745, 664 cm<sup>−1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = −16.8 (*c* = 1.9, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI): *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup>: 551.4.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>28</sub>H<sub>60</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 551.3748, found: 551.3743.



Olefin **5.19** (34 mg, 62.4  $\mu$ mol, 1 eq) was dissolved into CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL) and the flask was protected from light by aluminum foil. Then, NIS (22 mg, 96.4  $\mu$ mol, 1.5 eq) was added to the mixture. After 2.5 h, the reaction was quenched with saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and then extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The residue was then purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 2%) to yield the vinyl iodide **5.20** (27 mg, 46.3  $\mu$ mol, 74%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.88 (s, 1H H<sub>10</sub>), 3.78 (td,  $J$  = 6.4, 3.4 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.67 (ddd,  $J$  = 8.1, 5.5, 2.5 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 2.52 (qd,  $J$  = 7.0, 3.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.37 – 2.10 (m, 3H, H<sub>16</sub> and H<sub>17</sub>), 2.15 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 1.83 (s, 3H, H<sub>37</sub>), 1.52 – 1.20 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.97 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.88 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 0.60 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6H, -SiMe) ppm.

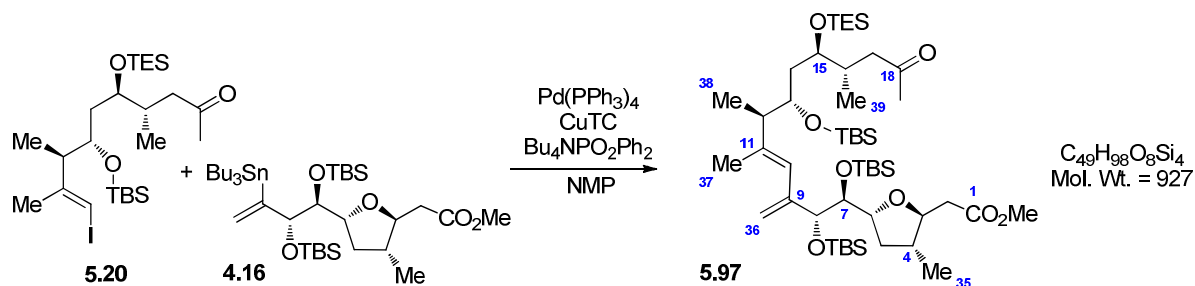
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 208.3 (C<sub>18</sub>), 150.0 (C<sub>11</sub>), 77.1 (C<sub>10</sub>), 72.2 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 71.3 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 47.6 (C<sub>12</sub>), 45.8 (C<sub>17</sub>), 37.1 (C<sub>14</sub>), 33.3 (C<sub>19</sub>), 30.9 (C<sub>16</sub>), 26.0 (*t*-Bu), 23.5 (C<sub>37</sub>), 18.1 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 15.5 (C<sub>39</sub>), 14.8 (C<sub>38</sub>), 7.1 (-SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.3 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -4.2 (-SiMe), -4.5 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2956, 2930, 2877, 2856, 1718, 1609, 1249, 1068, 1042, 834, 773, 744 cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -18.3 ( $c$  = 1.8, CHCl<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>: 583.2, [M+Na]<sup>+</sup>: 605.2.

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 583.2500, found: 583.2508.



To a degassed solution of stannane **4.16** (22 mg, 29.0  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), vinyl iodide **5.20** (17 mg, 29.0  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and tetrabutylammonium diphenylphosphinate (16 mg, 35.5  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq) in NMP (750  $\mu\text{L}$ ) was added CuTC (7 mg, 35.5  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mg, 8.7  $\mu\text{mol}$ , 0.3 eq). After 2 h, the reaction medium was diluted with Et<sub>2</sub>O and aq. NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>3</sub> (2/1) was added. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic phases were washed with sat. aq. NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/EP – 10%) to yield coupled product **5.97** (13 mg, 13.6  $\mu\text{mol}$ , 47%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.60 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 5.30 (brs, 1H, H<sub>36</sub>), 4.90 (brs, 1H, H<sub>36'</sub>), 4.06 (brs, 1H, H<sub>8</sub>), 3.87 (m, 2H, H<sub>6</sub> and H<sub>13</sub>), 3.70 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>15</sub>), 3.65 (s, 3H, -OMe), 3.52 (dd,  $J$  = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.48 (dd,  $J$  = 14.6, 3.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.40 (dd,  $J$  = 14.6, 8.5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.33 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.26 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 2.16 (m, 1H, H<sub>17'</sub>), 2.13 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.06 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 2.06 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.83 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.77 (s, 3H, H<sub>37</sub>), 1.48 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 1.33 (m, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.18 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 1.00 – 0.94 (m, 3H, H<sub>35</sub>), 0.97 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 9H, -SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 – 0.85 (m, 3H, H<sub>39</sub>), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.60 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H, -SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, -SiMe), 0.07 (s, 6H, -SiMe), 0.04 (s, 3H, -SiMe), 0.02 (s, 3H, -SiMe), -0.01 (s, 3H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 208.4 (C<sub>18</sub>), 172.2 (C<sub>1</sub>), 145.6 (C<sub>9</sub>), 141.5 (C<sub>11</sub>), 125.6 (C<sub>10</sub>), 114.7 (C<sub>36</sub>), 80.6 (C<sub>3</sub>), 80.0 (C<sub>6</sub>), 79.6 (C<sub>7</sub>), 78.8 (C<sub>8</sub>), 72.7 (C<sub>15</sub>), 72.0 (C<sub>13</sub>), 51.7 (-OMe), 47.6 (C<sub>12</sub>), 45.7 (C<sub>17</sub>), 40.5 (C<sub>4</sub>), 39.5 (C<sub>2</sub>), 38.1 (C<sub>5</sub>), 37.4 (C<sub>14</sub>), 33.5 (C<sub>16</sub>), 30.7 (C<sub>19</sub>), 26.3 (*t*-Bu), 26.1 (*t*-Bu), 26.1 (*t*-Bu), 18.6 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 18.5 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 18.2 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 17.2 (C<sub>37</sub>), 16.1 (C<sub>35</sub>), 15.7 (C<sub>39</sub>), 14.4 (C<sub>38</sub>), 7.1 (-SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.3 (-SiCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -4.2 (-SiMe), -4.4 (-SiMe), -4.4 (-SiMe), -4.5 (2 x -SiMe), -4.7 (-SiMe). ppm.

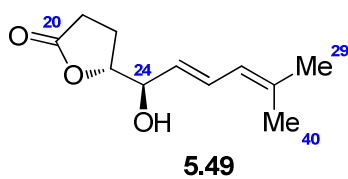
**IR** (neat):  $\nu$  = 2955, 2929, 2879, 2856, 746, 1718, 1461, 1387, 1253, 1071, 1042, 833 cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = +21.2 ( $c$  = 0.85, CHCl<sub>3</sub>).

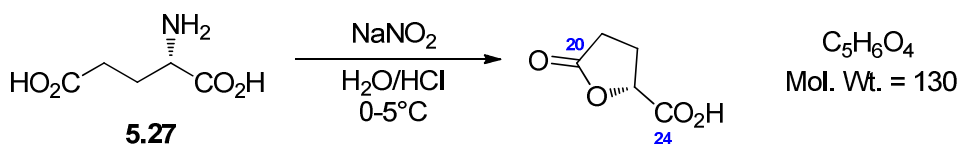
**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>49</sub>H<sub>98</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>4</sub>Na [M+H]<sup>+</sup>: 949.6237, found: 949.6250.



***Synthesis of C20-C29 fragment of amphidinolide F.***







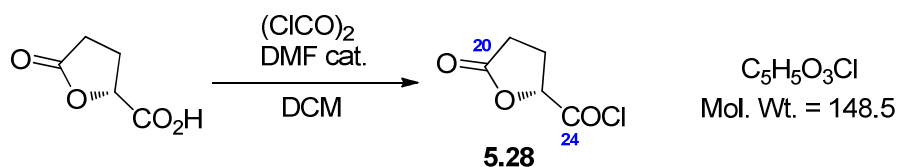
To a cooled (0 °C) solution of (D)-glutamic acid (10 g, 68 mmol, 1 eq) in a mixture of water and hydrochloric acid 35% (35 mL, 3:2) was added a solution of sodium nitrite (9.36 g, 136 mmol, 2 eq) in water (26 mL) via a dropping funnel over 2 h. *During this operation, the temperature must not exceed 5 °C.* After completion of the addition, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was then concentrated, the solid residue was triturated with AcOEt and filtered. The filtrate was then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude acid was then azeotropically dried with toluene (3 times), and finally dried overnight on P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in high vacuum. This compound was used in the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.65 (s, 1H, -COOH), 5.01 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, H<sub>23</sub>), 2.72 – 2.53 (m, 3H, H<sub>21</sub> and H<sub>22</sub>), 2.48 – 2.32 (m, 1H, H<sub>22</sub>') ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.1 (C<sub>20</sub>), 174.5 (C<sub>24</sub>), 75.2 (C<sub>23</sub>), 26.7 (C<sub>21</sub>), 25.8 (C<sub>22</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3540, 2380, 1795, 1740, 1465, 1140, 1425, 1350, 1270, 1245, 1180, 1010 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = -14.4 (*c* = 1.97, EtOH).

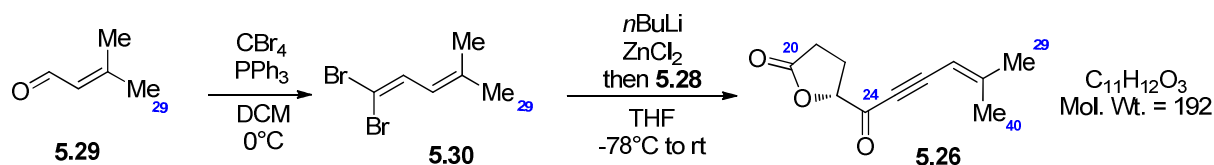


The crude acid was dissolved into DCM (25 mL) and oxalyl chloride (8.75 mL, 102 mmol, 1.5 eq) was added in one portion. Three drops of DMF were then added to the solution. After 1 h, the crude mixture was concentrated under reduced pressure (20 mmHg) and finally distilled under reduced pressure (bp = 90 °C, 0.05 mmHg) to afford acid chloride **5.28** (7.3 g, 49 mmol, 72% on two steps) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.15 (dd,  $J$  = 8.7, 4.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 2.76 – 2.58 (m, 3H,  $\text{H}_{21}$  and  $\text{H}_{22}$ ), 2.56 – 2.45 (m, 1H,  $\text{H}_{22}'$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.2 ( $\text{C}_{20}$ ), 171.9 ( $\text{C}_{24}$ ), 79.9 ( $\text{C}_{23}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{21}$ ), 24.9 ( $\text{C}_{22}$ ) ppm.

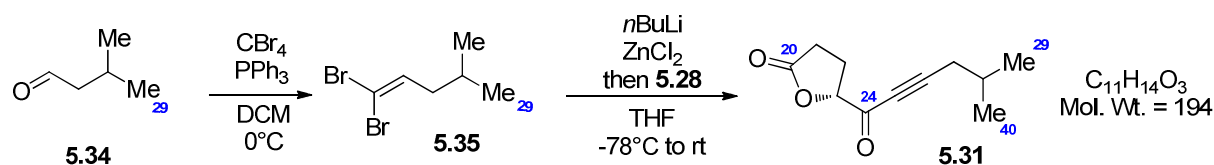
**IR** (neat):  $\nu$  = 1780, 1145, 920  $\text{cm}^{-1}$ .



To a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of  $\text{CBr}_4$  (2.52 g, 7.5 mmol, 3 eq) in DCM (10 mL) was added a solution of  $\text{PPh}_3$  (3.93 g, 15 mmol, 6 eq) in DCM (10 mL) *via* canula. The solution turned orange and after 15 min 3-methyl-crotonaldehyde (0.358 mL, 3.75 mmol, 1.5 eq) was added. After 1.5 h, the reaction mixture was precipitated by addition of pentane (150 mL) the suspension was filtered on silica pad, eluted with pentane and concentrated to afford crude *gem*-dibromoolefine **5.30** as a pale yellow oil. The product was immediately engaged in the next step without further purification.

To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of above *gem*-dibromoolefine in THF (5 mL) was added dropwise  $n\text{BuLi}$  (3 mL, 7.5 mmol, 2 eq, 2.5 M in hexanes), the reaction was maintained at this temperature for 30 min and slowly warmed to  $-50^\circ\text{C}$  during 30 min. At  $-50^\circ\text{C}$ , a freshly prepared solution of  $\text{ZnCl}_2$  (9 mL, 9 mmol, 2.4 eq, 1 M in THF) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to  $0^\circ\text{C}$ . After 20 min at  $0^\circ\text{C}$ , the mixture was cooled to  $-30^\circ\text{C}$ , a solution of acyl chloride **5.28** (371 mg, 2.5 mmol, 1 eq) in THF (3 mL) was added *via* canula and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 1.5 h, sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, the reaction medium was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 50%) to give propargylic ketone **5.26** (354 mg, 1.84 mmol, 74%) as a clear yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.42 (h,  $J$  = 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 4.86 (dd,  $J$  = 9.6, 4.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 2.57 – 2.44 (m, 3H,  $\text{H}_{21}$  and  $\text{H}_{22}$ ), 2.36 – 2.26 (m, 1H,  $\text{H}_{22}'$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.87 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ) ppm.



To a cooled (0 °C) solution of CBr<sub>4</sub> (6.72 g, 20 mmol, 3 eq) in DCM (20 mL) was added a solution of PPh<sub>3</sub> (10.48 g, 40 mmol, 6 eq) in DCM (20 mL) *via* canula. The solution turned orange and after 15 min *iso*-valeraldehyde (0.358 mL, 10 mmol, 1.5 eq) was added. After 1.5 h, the reaction mixture was precipitated by addition of pentane (150 mL) the suspension was filtered on silica pad, eluted with pentane and concentrated to afford crude *gem*-dibromoolefine **5.35** as a pale yellow oil. The product was immediately engaged in the next step without further purification.

To a cooled (−78 °C) solution of above *gem*-dibromoolefine in THF (20 mL) was added dropwise *n*BuLi (8 mL, 20 mmol, 2 eq, 2.5 M in hexanes), the reaction was maintained at this temperature for 30 min and slowly warmed to −50 °C during 30 min. At −50 °C, a freshly prepared solution of ZnCl<sub>2</sub> (16 mL, 16 mmol, 2.4 eq, 1 M in THF) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to 0 °C. After 20 min at 0 °C, the mixture was cooled to −30 °C and a solution of acyl chloride **5.28** (989 mg, 6.66 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added *via* canula, the reaction was allowed to warm to room temperature. After 1.5 h, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl was added, the reaction medium was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 50%) to give propargylic ketone **5.31** (904 mg, 4.66 mmol, 70%) as a clear yellow oil.

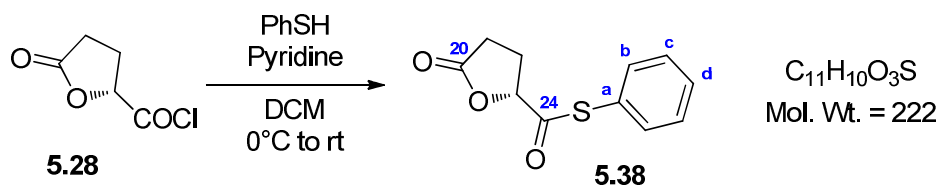
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.91 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 2.59 – 2.26 (m, 6H, H<sub>21</sub>, H<sub>22</sub> and H<sub>27</sub>), 1.94 (h, *J* = 6.6 Hz, H<sub>28</sub>), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, H<sub>29</sub> and H<sub>40</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 184.0 (C<sub>24</sub>), 176.0 (C<sub>20</sub>), 100.7 (C<sub>26</sub>), 82.1 (C<sub>23</sub>), 79.0 (C<sub>25</sub>), 28.4 (C<sub>21</sub>), 27.7 (C<sub>27</sub>), 27.0 (C<sub>22</sub>), 25.3 (C<sub>28</sub>), 22.1 (C<sub>29</sub> and C<sub>40</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 2961, 2210, 1789, 1678, 1173, 1066 cm<sup>−1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = −4.3 (*c* = 1.38, DCM).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 217.0841, found: 217.0834.



To a cooled (0 °C) solution of acid chloride **5.28** (5 g, 33.67 mmol, 1.1 eq) in DCM (30 mL) was added pyridine (5 mL) and then thiophenol (3.15 mL, 30.61 mmol, 1 eq). The solution turned from red/orange to brown. The solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was then quenched with water. The organic layer was extracted with DCM, the combined organic phases were then washed with HCl (1 N), saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude mixture on silica gel (AcOEt/PE – 30%) led to thioester **5.38** (5.91 g, 26.62 mmol, 87%) as a brown solid.

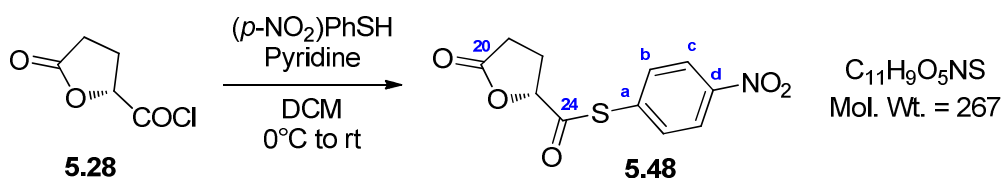
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.56 – 7.28 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub>, H<sub>d</sub>), 5.05 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 2.72 – 2.53 (m, 3H, H<sub>21</sub> and H<sub>22</sub>), 2.42 (m, 1H, H<sub>22</sub>') ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.7 (C<sub>24</sub>), 175.5 (C<sub>20</sub>), 134.7 (C<sub>c</sub>), 130.0 (C<sub>a</sub>), 129.5 (C<sub>b</sub>), 125.8 (C<sub>d</sub>), 81.8 (C<sub>23</sub>), 26.7 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 26.3 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 1776, 1689, 1143, 1053, 912, 745, 688 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = +151.9 (*c* = 0.5, DCM).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>SN [M+Na]<sup>+</sup>: 245.0248, found: 245.0244.



To a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of acid chloride **5.28** (2.89 g, 19.50 mmol, 1.1 eq) in DCM (20 mL) was added pyridine (3 mL) and then 4-nitro-thiophenol (3.43 g, 17.73 mmol, 1 eq, 80% wt). The solution turned from red/orange to black. The solution was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was then quenched with water. The organic layer was then extracted with DCM, the combined organic phases were then washed with HCl (1 N), saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude mixture on silica gel (AcOEt/PE – 30%) led to thioester **5.48** (3.71 g, 13.89 mmol, 78%) as a pale yellow solid.

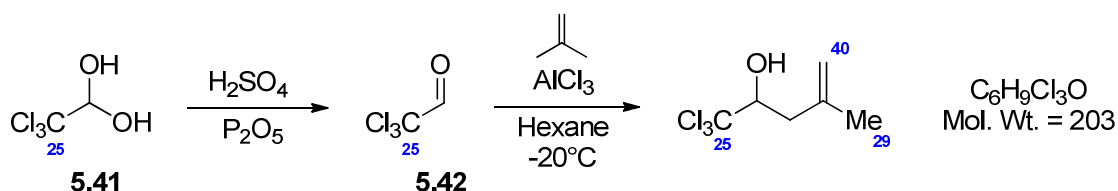
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.62 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 5.10 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 2.75 – 2.59 (m, 3H,  $\text{H}_{21}$  and  $\text{H}_{22}$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{H}_{22}'$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196.1 ( $\text{C}_{24}$ ), 175.0 ( $\text{C}_{20}$ ), 148.7 ( $\text{C}_d$ ), 135.2 ( $\text{C}_b$ ), 134.3 ( $\text{C}_a$ ), 124.3 ( $\text{C}_c$ ), 81.7 ( $\text{C}_{23}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}'$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 1795, 1704, 1517, 1354, 1165, 1056, 855,  $688\text{ cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +94.5 ( $c$  = 1.1, DCM).





To a mixture of chloral hydrate (97.5 g, 589 mmol) and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (29g, 204 mmol, 0.35 eq) was added concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (117 mL, 603 mmol, 1.02 eq) in one portion. The reaction mixture was distilled at atmospheric pressure (bp = 95 °C) to afford chloral (**5.42**) (86.0 g, 585 mmol, 99%) as a colorless oil.

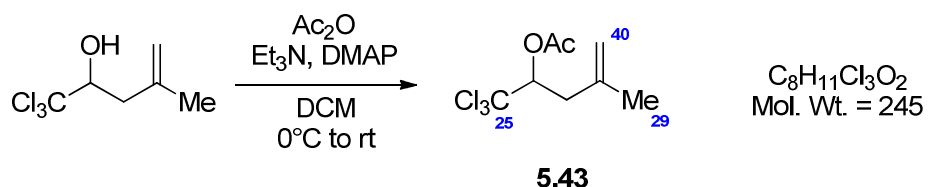
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.05 (s, 1H, H<sub>26</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.8 (C<sub>26</sub>), 94.2 (C<sub>25</sub>) ppm.

To a cooled (-20 °C) solution of *iso*-butylene (100 g, 1171 mmol, 2 eq) and freshly prepared chloral (86.0 g, 585 mmol, 1 eq) in hexane (500 mL) was added AlCl<sub>3</sub> (7.78 g, 58.5 mmol, 0.1 eq) by portions over 1.5 h. After complete addition of AlCl<sub>3</sub>, the flask was placed in an ice bath and stirred for an additional hour. The mixture was quenched with water, extracted with hexanes, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding alcohol (114.0 g, 551 mmol, 93%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.93 (brs, 1H, H<sub>40</sub>), 4.89 (brs, 1H, H<sub>40</sub>' ), 4.18 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 2.90 (brs, 1H, -OH), 2.78 (brd, *J* = 14.4 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 2.34 (dd, *J* = 14.4, 9.9 Hz, 1H, H<sub>27</sub>' ), 1.82 (s, 3H, H<sub>29</sub>) ppm.

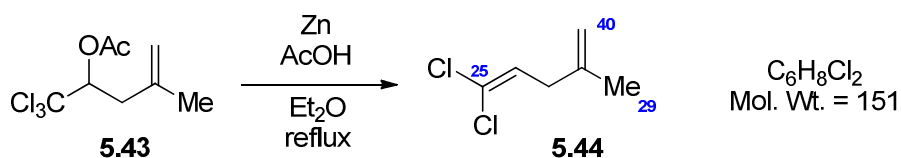
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.9 (C<sub>28</sub>), 114.6 (C<sub>40</sub>), 103.7 (C<sub>25</sub>), 80.9 (C<sub>26</sub>), 40.3 (C<sub>27</sub>), 22.5 (C<sub>29</sub>) ppm.



To a cooled (0 °C) solution of above alcohol (114.0 g, 551 mmol, 1 eq) and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (77.8 mL, 826 mmol, 1.5 eq) in DCM (200 mL) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (76.7 mL, 551 mmol, 1 eq) and DMAP (3.5 g, 28.9 mmol, 0.05 eq) and warm to room temperature. After 1.5 h, the reaction medium was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with aq.  $\text{HCl}$  (1 N), sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ , brine dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and finally concentrated in vacuo. The crude residue was purified by distillation under reduced pressure ( $P = 0.7$  mmHg, bp = 75-80 °C) to yield the acetate **5.43** (114.4 g, 466 mmol, 84%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.63$  (dd,  $J = 10.3, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 4.86 (brs, 1H,  $\text{H}_{40}$ ), 4.83 (brs, 1H,  $\text{H}_{40}'$ ), 2.79 (brd,  $J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 2.53 (dd,  $J = 14.0, 10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{27}'$ ), 2.13 (s, 3H, -OAc), 1.80 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$ ) ppm.

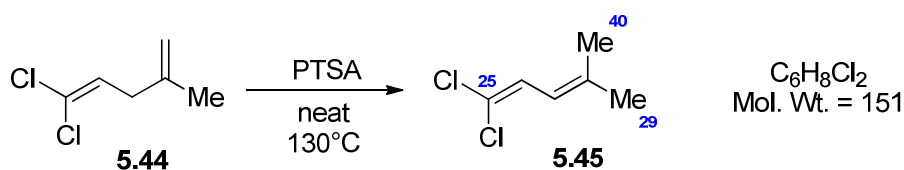
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.4$  (-OAc), 139.6 ( $\text{C}_{28}$ ), 115.2 ( $\text{C}_{40}$ ), 100.0 ( $\text{C}_{25}$ ), 78.8 ( $\text{C}_{26}$ ), 39.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 22.2 ( $\text{C}_{29}$ ), 20.6 (-OAc) ppm.



To a suspension of Zn (117 g, 1864 mmol, 4 eq) and AcOH (112 mL, 1864 mmol, 4 eq) in Et<sub>2</sub>O (200 mL) was added, *via* a dropping funnel, a solution of acetate **5.43** (114.4 g, 466 mmol, 1 eq) in Et<sub>2</sub>O (300 mL) over 2 h. After completion of the addition, the reaction mixture was heated to reflux for additional 2 h. The cooled reaction mixture was filtered and the organic phase was washed with water (3 times), aq NaOH (3 N), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was distilled under reduced pressure (P = 80 mmHg, bp = 75-80 °C) to obtain vinylidichloride **5.44** (59.0 g, 391 mmol, 84%) as a clear oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 4.78 (brs, 1H, H<sub>40</sub>), 4.74 (brs, 1H H<sub>40</sub>'), 2.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>27</sub>), 1.75 (s, 3H, H<sub>29</sub>) ppm.

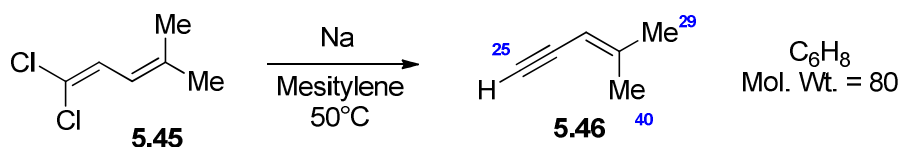
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.0 (C<sub>28</sub>), 127.6 (C<sub>26</sub>), 121.3 (C<sub>25</sub>), 111.8 (C<sub>40</sub>), 37.9 (C<sub>27</sub>), 22.6 (C<sub>29</sub>) ppm.



To pure vinylidichloride **5.44** (59.0 g, 391 mmol, 1 eq) was added PTSA (550 mg, 2.6 mmol, 0.006 eq) and the mixture was heated at 130 °C during 2 h. The cooled residue was distilled under reduced pressure (P = 13 mmHg, bp = 62-65 °C) to yield conjugated vinylidichloride **5.45** (55.3 g, 366 mmol, 94%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 5.95 (dhept, *J* = 10.8, 1.4 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 1.83 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>), 1.76 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>) ppm.

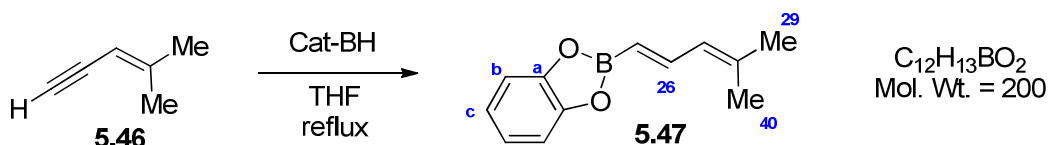
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.2 (C<sub>28</sub>), 125.6 (C<sub>26</sub>), 119.7 (C<sub>27</sub>), 119.0 (C<sub>25</sub>), 26.4 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>), 19.1 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>) ppm.



To a hot (50 °C) suspension of sodium turning (26.7 g, 1164 mmol, 3 eq) in mesitylene (120 mL) under Ar atmosphere was added dropwise conjugated vinyl dichloride **5.45** (58.65 g, 388 mmol, 1 eq) over 2 h. After 2 h at this temperature, the reaction medium was cooled to 0 °C and MeOH (35 mL) was carefully added followed by H<sub>2</sub>O (25 mL) (*All this operation was performed under Ar bubbling*). The reaction mixture was finally extracted with mesitylene and dried with MgSO<sub>4</sub>. The organic phase was atmospherically distilled (T < 140 °C) to obtain a contaminated fraction of enyne **5.46**. This fraction was carefully distilled on CaH<sub>2</sub> (P = 760 mmHg, bp = 75-80 °C) to obtain analytically pure enyne **5.46** (14.71 g, 183 mmol, 47%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.25 (dsept, *J* = 2.2, 1.3 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 2.98 (dsept, *J* = 2.2, 0.5 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 1.92 (tt, *J* = 1.1, 0.5 Hz, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>), 1.81 (dq, *J* = 1.5, 0.5 Hz, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.1 (C<sub>28</sub>), 104.4 (C<sub>27</sub>), 81.6 (C<sub>26</sub>), 79.1 (C<sub>25</sub>), 24.5 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>), 20.6 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>) ppm.

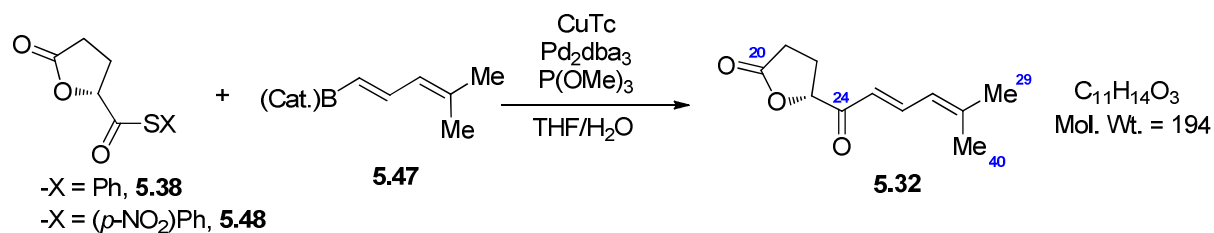


To a solution of catechol borane (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq, 1 M in THF) was added enyne **n** (217 mg, 2 mmol, 1 eq), the mixture was then warmed to reflux during 12 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and hydrolysed with water, extracted with AcOEt. The organic phase was then washed with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting catechol boronate **5.47**, contaminated with free catechol ( $\approx 50\%$ ), was then used in the next step without further purification.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (dd,  $J$  = 17.5, 11.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 7.22 (dd,  $J$  = 5.8, 3.4 Hz, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.07 (dd,  $J$  = 5.8, 3.4 Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 6.08 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.73 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.88 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ) ppm.

**$^{11}\text{B}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.5 ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.7 ( $\text{C}_a$ ), 143.8 ( $\text{C}_{26}$ ), 143.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{27}$ ), 121.3 ( $\text{C}_c$ ), 115.6 ( $\text{C}_b$ ), 26.5 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 19.0 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ) ppm.  $\text{C}_{25}$  was not detected due to quadripolar relaxation.



To a solution of thioester **5.38** (-SPh) (295 mg, 1.33 mmol, 1 eq) in THF (13 mL) was added crude catechol boronate **5.47** (2 mmol, 1.5 eq), copper thiophenecarboxylate (357 mg, 2 mmol, 1.5 eq), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (30 mg, 33 μmol, 0.025 eq), trimethylphosphite (31 μL, 0.266 mmol, 0.2 eq) and H<sub>2</sub>O (1.3 mL). The solution turned from dark red to bright green. After consumption of the starting material, by TLC monitoring, the reaction was filtered on celite, and aq. NaOH (1 N) was added. The resulting mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was then washed with aq. NaOH (1 N), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified on silica gel (AcOEt/PE – 30%) to afford dienic ketone **5.32** (144 mg, 0.73 mmol, 55%) as a brown oil.

To a solution of thioester **5.48** (355 mg, 1.33 mmol, 1 eq) in THF (13 mL) was added crude catechol boronate **5.47** (2 mmol, 1.5 eq), copper thiophenecarboxylate (357 mg, 2 mmol, 1.5 eq), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (30 mg, 33 μmol, 0.025 eq), trimethylphosphite (31 μL, 0.266 mmol, 0.2 eq) and H<sub>2</sub>O (1.3 mL). The solution turned from dark red to bright green. After consumption of the starting material, by TLC monitoring, the reaction was filtered on celite, and aq. NaOH (1 N) was added. The resulting mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was then washed with aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified on silica gel (AcOEt/PE – 30%) to afford dienic ketone **5.32** (173 mg, 0.88 mmol, 66%) as a brown oil.

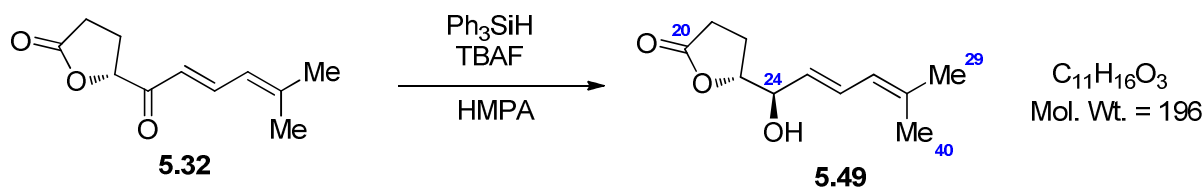
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (dd, *J* = 15.1, 11.7 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 6.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 6.03 (brd, *J* = 11.7 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 5.00 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 2.60 – 2.44 (m, 3H, H<sub>21</sub> and H<sub>22</sub>), 2.30 (m, 1H, H<sub>22</sub>'), 1.91 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>), 1.90 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 196.0 (C<sub>24</sub>), 176.4 (C<sub>20</sub>), 151.3 (C<sub>28</sub>), 142.4 (C<sub>26</sub>), 124.5 (C<sub>27</sub>), 121.0 (C<sub>25</sub>), 81.2 (C<sub>23</sub>), 27.4 (C<sub>21</sub>), 27.0 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>), 25.3 (C<sub>22</sub>), 19.4 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 2985, 1765, 1690, 1624, 1592, 1372, 1269, 1176, 1043, 1029, 885 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = -51.7 (*c* = 0.9, DCM).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 217.0841, found: 217.0840.



To a solution of dienic ketone **5.32** (98 mg, 0.500 mmol, 1 eq) in HMPA (1.5 mL) was added triphenylsilane (156 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq), the solution turned to bloody red and TBAF (75  $\mu\text{L}$ , 75  $\mu\text{mol}$ , 0.15 eq, 1M in THF) was added dropwise. After consumption of the starting material, by TLC monitoring, water was added to the reaction. The reaction was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the organic layer was then washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated on reduced pressure. Purification of the crude mixture on silica gel (AcOEt/PE – 40%) yielded *anti*-alcohol **5.49** (67 mg, 0.338 mmol, 67%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.55 (ddd,  $J$  = 15.2, 11.0, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 5.81 (brd,  $J$  = 11.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.52 (dd,  $J$  = 15.2, 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 4.45 (td,  $J$  = 7.2, 5.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 4.18 (ddd,  $J$  = 7.1, 5.5, 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 2.58 (ddd,  $J$  = 17.7, 9.9, 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.49 (ddd,  $J$  = 17.7, 9.2, 8.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{21}'$ ), 2.32 (brs, 1H, -OH), 2.22 (dddd,  $J$  = 13.2, 9.2, 7.2, 6.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 2.08 (dddd,  $J$  = 13.2, 9.9, 8.3, 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{22}'$ ), 1.78 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{28}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{26}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{25}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{27}$ ), 82.9 ( $\text{C}_{23}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{24}$ ), 28.6 ( $\text{C}_{21}$ ), 26.1 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 23.9 ( $\text{C}_{22}$ ), 18.5 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3374, 2937, 1775, 1180, 987, 871  $\text{cm}^{-1}$ .

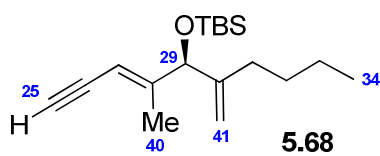
**$[\alpha]_{\text{D}}$**  =  $-12.0$  ( $c$  = 0.8, DCM).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 219.0997, found: 219.0997.

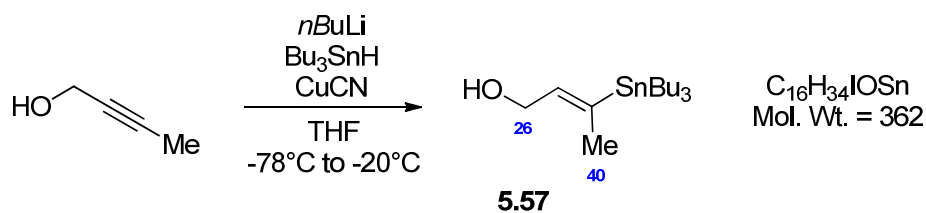




***Synthesis of hydroboration precursor.***





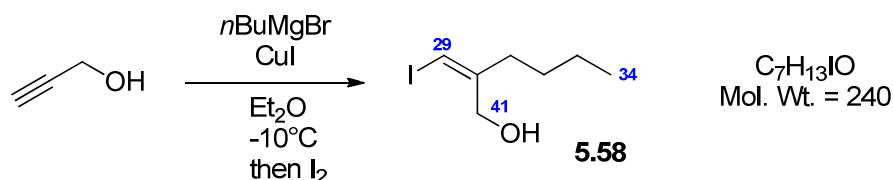


To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of CuCN (6.8 g, 76.5 mmol, 1.2 eq) in THF (100 mL) was added dropwise *n*BuLi (61.2 mL, 153 mmol, 2.4 eq, 2.5 M in hexanes). The mixture was stirred 15 minutes at this temperature and then warmed to  $-30^\circ\text{C}$  over 10 minutes. At  $-78^\circ\text{C}$  a solution of  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (44.5 g, 153 mmol, 2.4 eq) in THF (50 mL) was slowly added *via* canula. The yellow solution was stirred 15 minutes at this temperature and then warmed to  $-30^\circ\text{C}$  over 10 minutes. Finally at  $-78^\circ\text{C}$ , 2-butyne-1-ol (4.74 mL, 63.75 mmol, 1 eq) was added dropwise over 10 minutes at this temperature, then the mixture was warmed to  $-30^\circ\text{C}$  during 45 minutes. The reaction was carefully quenched by addition of aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$  (2/1) and Celite was added. The suspension was filtered on Celite and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was dried on  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 0 to 15%) to yield desired stannane **5.57** (13.58 g, 37.62 mmol, 59%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.74 (tq,  $J$  = 6.2, 1.8 Hz,  $^1J_{\text{Sn-H}}$  = 67.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 4.24 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{26}$ ), 1.87 (dt,  $J$  = 1.8, 0.9 Hz,  $^2J_{\text{Sn-H}}$  = 45.0 Hz, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.49 (m, 6H,  $-\text{CH}_2 \beta\text{-Sn}$ ), 1.31 (m, 6H,  $-\text{CH}_2 \gamma\text{-Sn}$ ), 0.88 (m, 15H,  $-\text{CH}_2 \alpha\text{-Sn}$  and  $-\text{CH}_3 \delta\text{-Sn}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 142.6 ( $\text{C}_{28}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{27}$ ,  $^2J_{\text{C-Sn}}$  = 24.6 Hz), 59.0 ( $\text{C}_{26}$ ,  $^3J_{\text{C-Sn}}$  = 60 Hz), 29.3 ( $-\text{CH}_2 \gamma\text{-Sn}$ ,  $^3J_{\text{C-Sn}}$  = 19.7 Hz), 27.5 ( $-\text{CH}_2 \beta\text{-Sn}$ ,  $^2J_{\text{C-Sn}}$  = 54.7 Hz), 19.5 ( $\text{C}_{40}$ ,  $^2J_{\text{C-Sn}}$  = 39.2 Hz), 13.8 ( $-\text{CH}_3 \delta\text{-Sn}$ ), 9.2 ( $-\text{CH}_2 \alpha\text{-Sn}$ ,  $^1J_{\text{C-Sn}}$  = 331.6 Hz) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3300, 2956, 2926, 2872, 2845, 1462, 1376, 1058, 960, 689, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

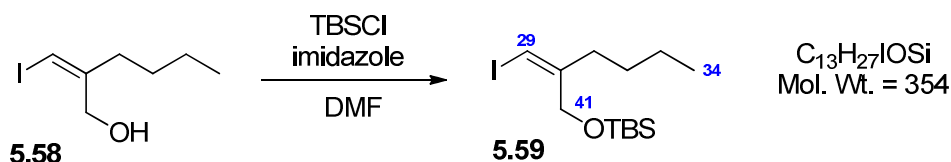


To a cooled ( $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of propargyl alcohol (4.13 mL, 70 mmol, 1 eq) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (70 mL) was added  $\text{CuI}$  (1.33 g, 7.0 mmol, 0.1 eq). Then a freshly prepared solution of  $n\text{BuMgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (63.8 mL, 175 mmol, 2.5 eq, 2.74 M) was added dropwise under vigorous stirring. The addition was performed as manner to keep the internal temperature around  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After addition, the mixture was slowly warmed to room temperature. After consumption of the starting material as observed by TLC monitoring, the reaction was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Powdered iodine (26.6 g, 105 mmol, 1.5 eq) was added by portion over 15 minutes. The resulting brown solution was stirred during 30 minutes and poured into a mixture of sat. aq. of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and ice. Aqueous solution of  $\text{NaHSO}_3$  (10%) was added and the clear solution was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was washed with aq.  $\text{NaHSO}_3$  (10%), water, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting pink solid was triturated with pentane and filtered. The filtrate was purified on silica gel ( $\text{AcOEt/PE} - 10\%$ ) to afford vinyl iodide **5.58** (9.79 g, 40.79 mmol, 58%) as a pink oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.99 (tt,  $J$  = 1.2, 0.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 4.23 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 2H,  $\text{H}_{41}$ ), 2.31 (td,  $J$  = 6.2, 1.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.92 (s, 1H, -OH), 1.44 (m, 2H,  $\text{H}_{32}$ ), 1.30 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{H}_{33}$ ), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.4 ( $\text{C}_{30}$ ), 76.0 ( $\text{C}_{29}$ ), 67.1 ( $\text{C}_{41}$ ), 35.7 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.0 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.4 ( $\text{C}_{33}$ ), 14.0 ( $\text{C}_{34}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3300, 2956, 2927, 2872, 2857, 1610, 1466, 1378, 1272, 1136, 1018,  $658\text{ cm}^{-1}$ .

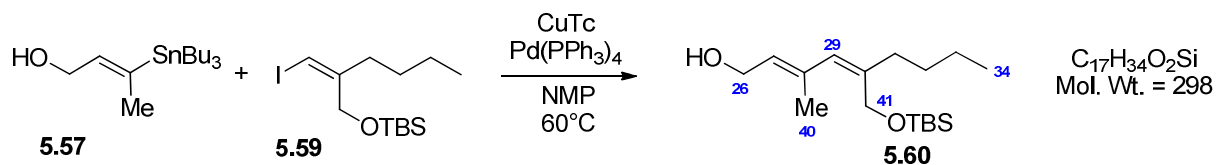


TBSCl (7.32 g, 48.65 mmol, 1.2 eq) and imidazole (5.51 g, 81.08 mmol, 2 eq) were added to a solution of primary alcohol **5.58** (9.73 g, 40.54 mmol, 1 eq) in dry DMF (20 mL) at 0 °C and the mixture was warmed to room temperature. After 1 h, the reaction was quenched with  $H_2O$ , extracted with  $Et_2O$ . The combined organic phases were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by filtration on a silica plug (5 cm) and eluted with  $Et_2O/PE$  – 0.5%) to give protected alcohol **5.59** (13.89 g, 39.23 mmol, 97%) as a pale yellow oil.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.78 (quint,  $J$  = 1.2 Hz, 1H,  $H_{29}$ ), 4.26 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H,  $H_{41}$ ), 2.28 (brt,  $J$  = 7.2 Hz, 2H,  $H_{31}$ ), 1.43 (m, 2H,  $H_{32}$ ), 1.31 (m, 2H,  $H_{33}$ ), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $H_{34}$ ), 0.10 (s, 6H, -SiMe) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 150.9 ( $C_{30}$ ), 73.2 ( $C_{29}$ ), 67.8 ( $C_{41}$ ), 35.2 ( $C_{31}$ ), 30.1 ( $C_{32}$ ), 26.0 (*t*-Bu), 22.5 ( $C_{33}$ ), 18.4 ( $C_q$  *t*-Bu), 14.0 ( $C_{34}$ ), -5.1 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2956, 2928, 2857, 1470, 1361, 1252, 1077, 1006, 855, 833, 774, 663  $cm^{-1}$ .

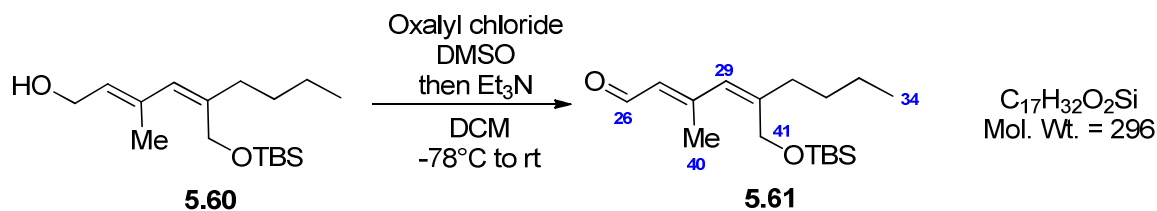


To a solution of vinyl iodide **5.58** (8.46 g, 23.92 mmol, 1 eq) and stannane **5.57** (12.95 g, 35.88 mmol, 1.5 eq) in degassed NMP (40 mL) was added copper (I) thiophene carboxylate (CuTC) (6.81 g, 35.88 mmol, 1.5 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.38 g, 1.19 mmol, 0.05 eq). The mixture was then heated to 60 °C for 1 h. The cooled mixture is then diluted with Et<sub>2</sub>O and filtered on Celite. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 15 to 30%) gave diene **5.60** (4.94 g, 16.57 mmol, 69%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.69 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.41 (ttt, *J* = 7.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.25 (s, 2H, H<sub>41</sub>), 4.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>26</sub>), 2.16 (brt, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 1.73 (brs, 3H, H<sub>40</sub>), 1.69 (m, 1H, -OH), 1.42 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.04 (s, 6H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 141.3 (C<sub>30</sub>), 135.6 (C<sub>28</sub>), 129.5 (C<sub>29</sub>), 127.7 (C<sub>27</sub>), 61.1 (C<sub>41</sub>), 59.7 (C<sub>26</sub>), 34.7 (C<sub>31</sub>), 30.6 (C<sub>32</sub>), 26.1 (*t*-Bu), 22.7 (C<sub>33</sub>), 18.5 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 17.3 (C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>), -5.2 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 3300, 2956, 2928, 2857, 1470, 1252, 1068, 1005, 859, 774, 669 cm<sup>-1</sup>.

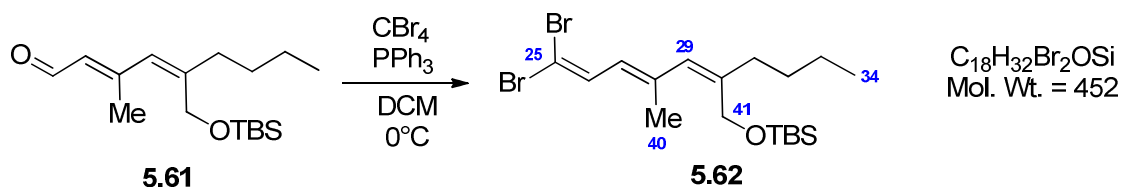


DMSO (3.5 mL, 49.17 mmol, 3 eq) was added to a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of oxalyl chloride (2.84 mL, 33.16 mmol, 2 eq) in DCM (100 mL). After 20 minutes at this temperature, a solution of alcohol **5.60** (4.94 g, 16.58 mmol, 1 eq) in DCM (50 mL) was added *via* canula. Stirring was maintained 20 minutes at  $-78^\circ\text{C}$ , Et<sub>3</sub>N (18.5 mL, 132.6 mmol, 8 eq) was added, and the mixture was allowed to warm to room temperature. After consumption of the starting material, as seen by TLC monitoring, the reaction was quenched by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, saturated NaHCO<sub>3</sub>, brine and concentrated. The residue was filtered on silica (5 cm) and eluted with Et<sub>2</sub>O/PE (1/1) to give crude aldehyde **5.61** (4.88 g, 99%) as a bright yellow oil, which was used in the next step without further purification. For analytical purpose a small fraction (55 mg) of aldehyde was purified on alumina gel (Et<sub>2</sub>O/EP – 10%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 5.82 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.79 (dq,  $J$  = 8.0, 1.2, 0.8 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.25 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2H, H<sub>41</sub>), 2.24 (brt,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 2.22 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, H<sub>40</sub>), 1.46 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.05 (s, 6H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 191.3 (C<sub>26</sub>), 156.1 (C<sub>30</sub>), 148.2 (C<sub>28</sub>), 129.0 (C<sub>29</sub>), 128.4 (C<sub>27</sub>), 61.3 (C<sub>41</sub>), 35.4 (C<sub>31</sub>), 30.4 (C<sub>32</sub>), 26.0 (C *t*-Bu), 22.7 (C<sub>33</sub>), 18.4 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 18.3 (C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>), -5.3 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2956, 2928, 2857, 1672, 1612, 1253, 1126, 1070, 1006, 834, 775 671 cm<sup>-1</sup>.



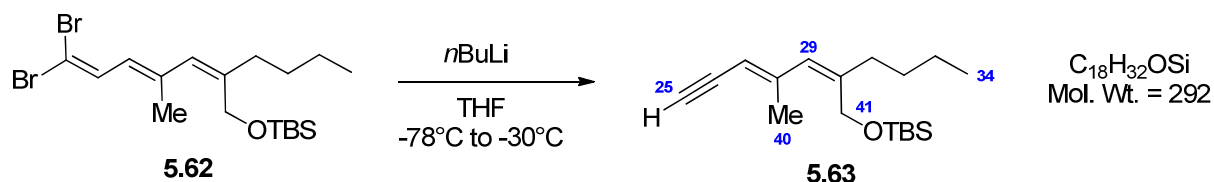
A solution of  $\text{PPh}_3$  (8.63 g, 32.97 mmol, 4 eq) in DCM (20 mL) was added slowly to a solution of  $\text{CBr}_4$  (5.53 g, 16.48 mmol, 2 eq) in DCM (20 mL) at 0 °C. Stirring was maintained 15 minutes at 0 °C, afterward aldehyde **5.61** (2.44 g, 8.24 mmol, 1 eq) in DCM (20 mL) was added *via* canula. The mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h, and TLC monitoring showed consumption of the starting material. The crude mixture was poured into pentane (250 mL) and celite was added. The resulting suspension was filtered on alumina and eluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentane (1/4) to give crude *gem*-dibromoolefin **5.62** (2.39 g, 5.28 mmol, 64%) which was used directly in the next step without further purification.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.06 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 6.03 (dq,  $J$  = 10.7, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.63 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 4.37 (s, 2H,  $\text{H}_{41}$ ), 2.24 (brt,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.58 – 1.40 (m, 2H,  $\text{H}_{32}$ ), 1.44 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.40 – 1.15 (m, 2H,  $\text{H}_{33}$ ), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu), 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.06 (s, 6H, -SiMe) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 143.7 ( $\text{C}_{28}$ ), 139.0 ( $\text{C}_{30}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{26}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{29}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{27}$ ), 91.3 ( $\text{C}_{25}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{41}$ ), 35.4 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.9 ( $\text{C}_{32}$ ), 26.2 (*t*-Bu), 23.1 ( $\text{C}_{33}$ ), 18.5 ( $\text{C}_q$  *t*-Bu), 18.4 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.3 ( $\text{C}_{34}$ ), -5.2 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2956, 2928, 2856, 1469, 1253, 1070, 1006, 857, 774, 672  $\text{cm}^{-1}$ .





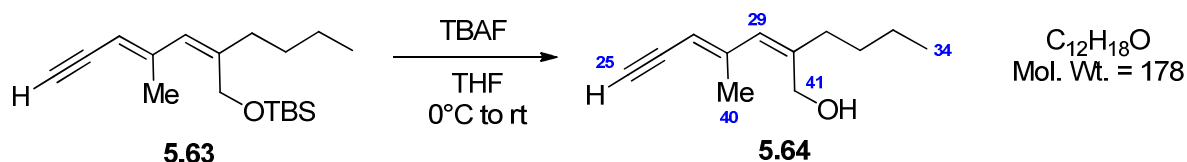
To a cooled ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of crude *gem*-dibromoolefin **5.62** (2.39 g, 5.29 mmol, 1 eq) in THF (25 mL) was added dropwise *n*BuLi (4.23 mL, 10.58 mmol, 2 eq, 2.5 M in hexanes) while the solution turned black. Stirring was continued for 15 minutes at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and 15 minutes at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was quenched by addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} - 0$  to  $5\%$ ) to yield alkyne **5.63** (1.12 g, 3.38 mmol, 72%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.75 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.31 (dq, *J* = 2.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.25 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H, H<sub>41</sub>), 3.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 2.18 (brt, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 2.00 (brs, 3H, H<sub>40</sub>), 1.50 – 1.38 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu), 0.06 (s, 6H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6 (C<sub>28</sub>), 143.6 (C<sub>30</sub>), 128.3 (C<sub>29</sub>), 107.6 (C<sub>27</sub>), 82.2 (C<sub>25</sub>), 82.1 (C<sub>26</sub>), 61.2 (C<sub>41</sub>), 35.4 (C<sub>31</sub>), 30.6 (C<sub>32</sub>), 26.0 (*t*-Bu), 22.7 (C<sub>33</sub>), 20.3 (C<sub>40</sub>), 18.4 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 14.1 (C<sub>34</sub>), −5.2 (−SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu = 3314, 2956, 2929, 2857, 1470, 1253, 1064, 1006, 859, 774, 670 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $C_{18}H_{33}OSi$   $[M+H]^+$ : 293.2301, found: 293.2298.



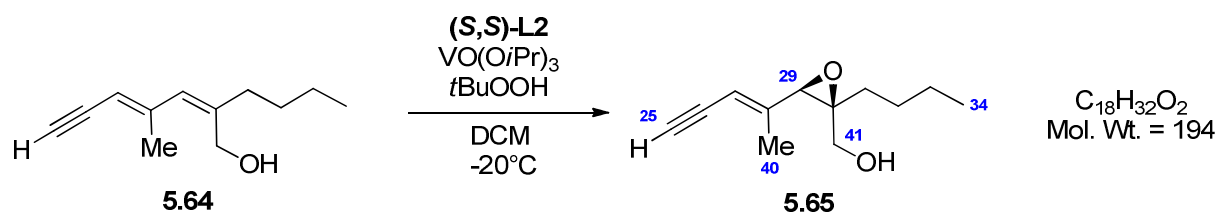
To a cooled (0 °C) solution of TBS-ether **5.63** (594 mg, 2.03 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added TBAF (2.2 mL, 2.23 mmol, 1.1 eq, 1 M in THF). The stirring was continued at room temperature until consumption of starting material. Water was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated and purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 15%) to furnish primary alcohol **5.64** (249 mg, 1.39 mmol, 69%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.83 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.35 (dqint, *J* = 2.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.26 (brs, 2H, H<sub>41</sub>), 3.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 2.20 (td, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 2.02 (dd, *J* = 1.2, 0.6 Hz, 3H, H<sub>40</sub>), 1.54 (brs, 1H, -OH), 1.45 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.20 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>34</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.5 (C<sub>28</sub>), 142.6 (C<sub>30</sub>), 129.6 (C<sub>29</sub>), 107.9 (C<sub>27</sub>), 82.6 (C<sub>25</sub>), 81.9 (C<sub>26</sub>), 60.9 (C<sub>41</sub>), 35.5 (C<sub>31</sub>), 30.6 (C<sub>32</sub>), 22.6 (C<sub>33</sub>), 20.2 (C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3311, 3300, 2957, 2930, 2858, 1467, 1438, 1378, 1255, 1021, 835, 635 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 179.1436, found: 179.1433.



To a solution of bis-hydroxamic acid ligand **(S,S)-L2** (7.2 mg, 10.1  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq) in DCM (1 mL) at room temperature was added  $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$  (11  $\mu\text{L}$ , 5.05  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq). The solution turned red and stirring was maintained for 1 h. The above solution of catalyst was then added to a cooled ( $-20^\circ\text{C}$ ) solution of allylic alcohol **5.64** (90 mg, 0.505 mmol, 1 eq) in DCM (1 mL) and aqueous solution of *tert*-butylhydroperoxide (104  $\mu\text{L}$ , 0.757 mmol, 1.5 eq, 70 wt. % in  $\text{H}_2\text{O}$ ) was added. The reaction flask was stored at this temperature during 5 days. The mixture was diluted with DCM, quenched with saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and stirring was continued for 15 minutes. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and finally purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  –20%) to afford epoxy alcohol **5.65** (76 mg, 0.391 mmol, 78%).

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC [4.6 X 250 mm, Chiralcel AD column, hexane/ *i*-PrOH 95:5, 1 mL. min $^{-1}$ , retention times: 9.82 min (minor) and 10.49 min (major)] to be 92% ee.

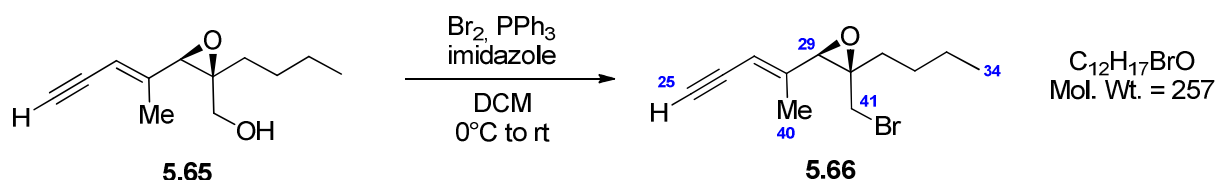
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.51 (dq,  $J$  = 2.3, 1.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 3.61 (dd,  $J$  = 11.8, 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 3.48 (dd,  $J$  = 11.8, 4.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{41'}$ ), 3.36 (brs, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.15 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 2.05 – 1.91 (m, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.58 (m, 1H,  $\text{H}_{31'}$ ), 1.47 – 1.32 (m, 5H,  $\text{H}_{32}$ ,  $\text{H}_{33}$  and -OH), 0.93 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 146.8 ( $\text{C}_{28}$ ), 106.0 ( $\text{C}_{27}$ ), 82.9 ( $\text{C}_{25}$ ), 80.7 ( $\text{C}_{26}$ ), 65.9 ( $\text{C}_{30}$ ), 64.2 ( $\text{C}_{29}$ ), 61.2 ( $\text{C}_{41}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{31}$ ), 27.2 ( $\text{C}_{32}$ ), 23.1 ( $\text{C}_{33}$ ), 17.0 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.2 ( $\text{C}_{34}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3400, 3313, 2958, 2932, 2860, 1468, 1438, 1380, 1183, 1039, 867, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = -55.7$  ( $c$  = 3.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 217.1204, found: 217.1203.



To a cooled (0 °C) solution of  $\text{Br}_2$  (234  $\mu\text{L}$ , 4.53 mmol, 5 eq) in DCM (5 mL) was added  $\text{PPh}_3$  (1.18 g, 4.53 mmol, 5 eq) in DCM (5 mL) and stirring was maintained for 15 minutes at this temperature before imidazole (616 mg, 9.07 mmol, 10 eq) was added to the mixture. The above mixture was then transferred to a cooled (0 °C) solution of alcohol **5.65** (176 mg, 0.90 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) and the temperature was slowly warmed to room temperature. After 30 min, the mixture was poured to pentane (150 mL), filtered over silica (5 cm) and eluted with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  (1/4). Flash chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 0 to 3%) afforded brominated compound **5.66** (172 mg, 0.67 mmol, 74%) as a pale yellow oil.

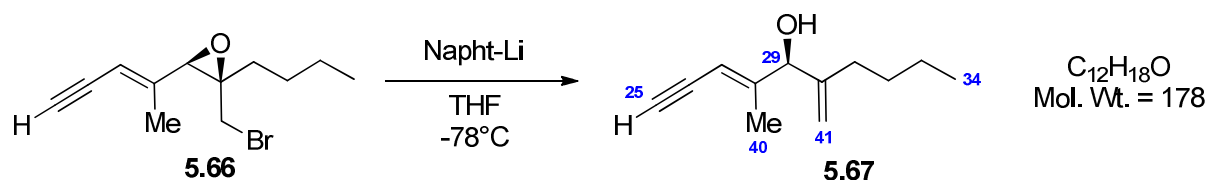
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.54 (dq,  $J$  = 2.4, 1.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 3.43 (brs, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.37 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 3.21 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 3.18 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.98 – 1.74 (m, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.50 – 1.29 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H,  $\text{H}_{34}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.7 ( $\text{C}_{28}$ ), 106.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 82.9 ( $\text{C}_{25}$ ), 80.3 ( $\text{C}_{26}$ ), 66.0 ( $\text{C}_{29}$ ), 65.1 ( $\text{C}_{30}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{31}$ ), 31.3 ( $\text{C}_{41}$ ), 26.8 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.8 ( $\text{C}_{33}$ ), 17.5 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3312, 2958, 2931, 2860, 1433, 1380, 1218, 947, 871, 742 644  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = –23.6 ( $c$  = 2.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HRMS** (APCI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 257.0536, found: 257.0524.



A stock solution of lithium-naphtalenide was prepared as follow: naphtalene (281 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq) was added in one portion to a suspension of lithium (48 mg, 2 mmol, 1 eq, 25 wt. % dispersion in mineral oil) in THF (8 mL). The resulting grey suspension was then placed into a sonication bath for 10 minutes delivering the lithium naphtalenide as a deep green solution (0.25 M in THF).

The freshly prepared solution of lithium naphtalenide (8 mL, 2 mmol, 3 eq, 0.25 M in THF) was added to a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of bromide **5.66** (172 mg, 0.67 mmol, 1 eq). Stirring was maintained at this temperature for 30 minutes, the reaction was then quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 5 to 15%) to give alcohol **5.67** (69 mg, 0.39 mmol, 58%) as a colorless oil.

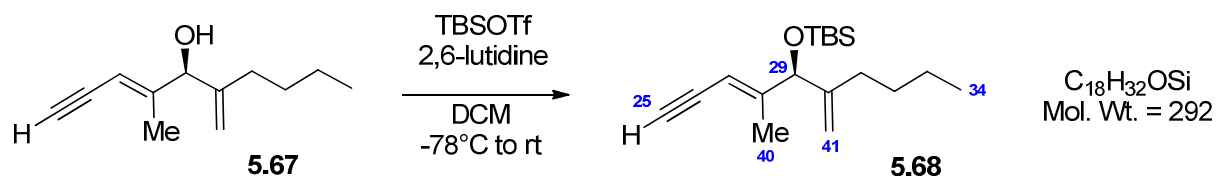
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.67 (dq,  $J = 2.3, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.13 (quint,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 4.98 (qd,  $J = 1.3, 0.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 4.54 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.10 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 2.00 – 1.60 (brs, 1H, -OH), 1.98 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.90 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{31}'$ ), 1.81 (dt,  $J = 1.2, 0.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.53 – 1.16 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.8$  ( $\text{C}_{30}$ ), 148.9 ( $\text{C}_{28}$ ), 111.5 ( $\text{C}_{41}$ ), 105.6 ( $\text{C}_{27}$ ), 81.5 ( $\text{C}_{25}$ ), 81.2 ( $\text{C}_{26}$ ), 79.1 ( $\text{C}_{29}$ ), 31.2 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.2 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.7 ( $\text{C}_{33}$ ), 15.5 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu = 3340, 3313, 2958, 2930, 2859, 1648, 1467, 1433, 1380, 1024, 904, 633$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-5.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 179.1436, found: 179.1433.



To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of alcohol **5.67** (68 mg, 0.38 mmol, 1 eq) and 2,6-lutidine (266  $\mu\text{L}$ , 2.29 mmol, 6 eq) in DCM (5 mL) was added TBSOTf (263  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol, 3 eq) dropwise. The mixture was gently warmed to room temperature. After 2 h the reaction was quenched by water, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 0.5 to 1%) to yield TBS-ether **5.68** (82 mg, 0.28 mmol, 73%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.64 (dq,  $J$  = 2.4, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.08 (dq,  $J$  = 1.7, 0.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 4.89 (qd,  $J$  = 1.7, 0.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 4.45 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.08 (dq,  $J$  = 2.4, 0.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 1.93 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.78 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}'$ ), 1.76 (dt,  $J$  = 1.3, 0.6 Hz, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.48 – 1.20 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.90 (s, 9H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.03 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ), 0.03 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ) ppm.

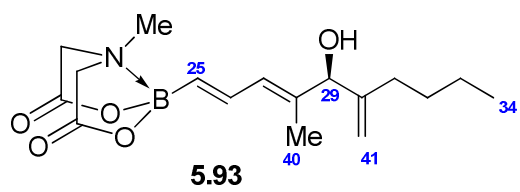
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.9 ( $\text{C}_{30}$ ), 149.2 ( $\text{C}_{28}$ ), 111.1 ( $\text{C}_{41}$ ), 104.5 ( $\text{C}_{27}$ ), 81.7 ( $\text{C}_{26}$ ), 80.9 ( $\text{C}_{25}$ ), 80.2 ( $\text{C}_{29}$ ), 30.1 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.0 ( $\text{C}_{32}$ ), 25.9 ( $t\text{-Bu}$ ), 22.7 ( $\text{C}_{33}$ ), 18.4 ( $\text{C}_q$   $t\text{-Bu}$ ), 15.4 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.2 ( $\text{C}_{34}$ ),  $-4.9$  ( $-\text{SiMe}$ ),  $-5.0$  ( $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3315, 2957, 2929, 2858, 1471, 1253, 1093, 870, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = +5.6$  ( $c$  = 0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

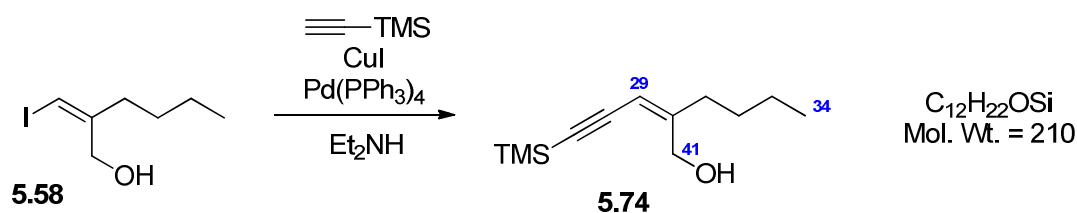
**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{OSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 293.2301, found: 293.2298.

### ***Synthesis of C25-C34 frgment of amphidinolide C.***









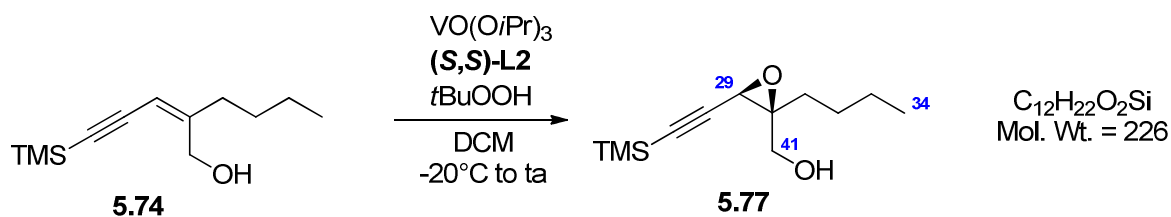
To a degassed solution of vinyl iodide **5.58** (3 g, 12.50 mmol, 1 eq) in Et<sub>2</sub>NH (40 mL) was added CuI (356 mg, 1.875 mmol, 0.15 eq) and the solution turned clear brown. After 5 min, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (317 mg, 0.275 mmol, 0.02 eq) was added followed by trimethylsilylacetylene (2.13 mL, 15.00 mmol, 1.2 eq), the solution turned bright yellow and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction medium was poured into sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (150 mL) and acidified to pH = 3 with aq. HCl (2 N), the reaction mixture was extracted with MTBE. The organic phase was washed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/PE – 10%) to give alkyne **5.74** (2.49 g, 11.87 mmol, 95%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.41 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 4.35 (s, 2H, H<sub>41</sub>), 2.19 (td *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 1.93 (s, 1H, -OH), 1.42 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.33 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.18 (s, 9H, -TMS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.2 (C<sub>30</sub>), 106.3 (C<sub>29</sub>), 101.9 (C<sub>27</sub>), 99.0 (C<sub>28</sub>), 63.1 (C<sub>41</sub>), 34.0 (C<sub>31</sub>), 30.0 (C<sub>32</sub>), 22.5 (C<sub>33</sub>), 14.0 (C<sub>34</sub>), 0.1 (-TMS) ppm.

**IR** (neat): ν = 3300, 2958, 2860, 2145, 1467, 1249, 1018, 856 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 211.1518, found: 211.1522.



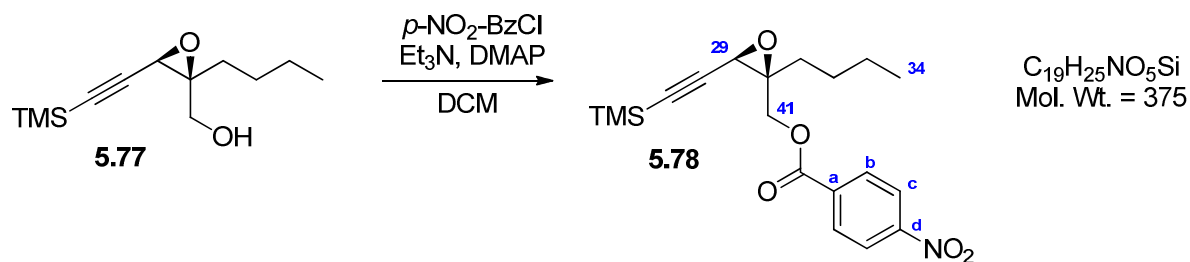
To a solution of ligand **(S,S)-L2** (84 mg, 0.117 mmol, 0.008 eq) in DCM (2 mL) at room temperature was added  $\text{VO(Oi-Pr)}_3$  (20  $\mu\text{L}$ , 88.2  $\mu\text{mol}$ , 0.006 eq). The solution turned red and stirring was maintained for 1 h. The above solution of catalyst was then added to a cooled ( $-20^\circ\text{C}$ ) solution of allylic alcohol **5.74** (3.1 g, 14.7 mmol, 1 eq) in DCM (30 mL) and aqueous solution of *tert*-butylhydroperoxide (4.35 mL, 31.4 mmol, 2.1 eq, 70% wt in  $\text{H}_2\text{O}$ ) was added. The reaction flask was stirred at this temperature during one day. No conversion was observed, so the reaction mixture was warmed to  $0^\circ\text{C}$  for another day. Few conversion was observed on TLC, so the reaction was finally warmed to rt for another three days. The mixture was diluted with DCM, quenched with sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and aq. KI (2%) and stirred for 15 minutes. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and finally purified by silica gel chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  –10 to 20%) to afford epoxy alcohol **5.77** (1.66 g, 7.35 mmol, 50%) as a clear oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.85 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 3.81 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 3.31 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 1.84 (dt,  $J$  = 15.2, 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.79 (brs, 1H, -OH), 1.56 (dt,  $J$  = 15.2, 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}'$ ), 1.43 – 1.21 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.90 (t,  $J$  = 7.1, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.17 (s, 9H, -TMS) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 100.2 ( $\text{C}_{27}$ ), 92.2 ( $\text{C}_{28}$ ), 65.5 ( $\text{C}_{30}$ ), 63.9 ( $\text{C}_{41}$ ), 49.9 ( $\text{C}_{29}$ ), 31.8 ( $\text{C}_{31}$ ), 26.7 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.9 ( $\text{C}_{33}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ), -0.2 (-TMS) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3400, 2959, 2932, 2861, 2180, 1759, 1468, 1250, 1042, 857  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 249.1287, found: 249.1292.



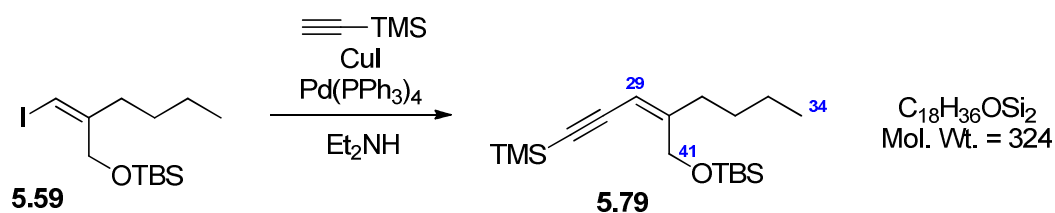
To a solution of epoxide **5.77** (10 mg, 41.3  $\mu$ mol, 1 eq) in dry DCM (1 mL) was added triethylamine (11  $\mu$ L, 82.6  $\mu$ mol, 2 eq), *p*-nitro-benzyl chloride (9 mg, 49.5  $\mu$ mol, 1.2 eq) and DMAP (0.5 mg, 4.13  $\mu$ mol, 0.1 eq). The solution was stirred for 1h and hydrolyzed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 10%) to yield *p*-nitro-benzoate **5.78** (11 mg, 30.9  $\mu$ mol, 75%) as a yellow oil.

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC [4.6 X 250 mm, Chiralcel AD column, hexane/ *i*-PrOH 98:2, 1 mL. min<sup>-1</sup>, retention times: 6.13 min (major) and 7.32 min (minor)] to be 20% ee.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 8.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H<sub>41</sub>), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H<sub>41'</sub>), 3.40 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 1.88 (dt, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H, H<sub>31</sub>), 1.61 (dt, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H, H<sub>31'</sub>), 1.47 – 1.20 (m, 4H, H<sub>32</sub> and H<sub>33</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.14 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.3 (C=O), 150.8 (C<sub>d</sub>), 135.2 (C<sub>a</sub>), 131.0 (C<sub>c</sub>), 123.7 (C<sub>b</sub>), 99.2 (C<sub>27</sub>), 92.5 (C<sub>28</sub>), 66.5 (C<sub>41</sub>), 62.8 (C<sub>30</sub>), 49.6 (C<sub>29</sub>), 32.1 (C<sub>31</sub>), 26.6 (C<sub>32</sub>), 22.8 (C<sub>33</sub>), 14.0 (C<sub>34</sub>), -0.3 (-TMS) ppm.

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 398.1400, found: 398.1410.



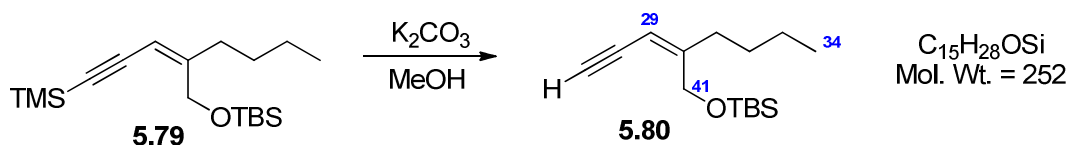
To a degassed solution of vinyl iodide **5.59** (1.44 g, 4.64 mmol, 1 eq) in  $\text{Et}_2\text{NH}$  (20 mL) was added  $\text{CuI}$  (132 mg, 0.696 mmol, 0.15 eq) and the solution turned clear brown. After 5 min,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (117 mg, 0.102 mmol, 0.02 eq) was added followed by trimethylsilylacetylene (791  $\mu\text{L}$ , 5.572 mmol, 1.2 eq), the solution turned bright yellow and the reaction mixture was stirred for additional 2h. The reaction medium was poured into sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL), acidified to pH = 3 with aq.  $\text{HCl}$  (2 N) and the reaction mixture was extracted with MTBE. The organic phase was washed with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by filtration on silica gel (5 cm) eluted with ( $\text{Et}_2\text{O/PE}$  – 10%) to obtain alkyne **5.79** (1.47 g, 4.54 mmol, 98%) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.32 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 4.42 (s, 2H,  $\text{H}_{41}$ ), 2.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.41 (m, 2H,  $\text{H}_{32}$  or  $\text{H}_{33}$ ), 1.32 (m, 2H,  $\text{H}_{32}$  or  $\text{H}_{33}$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{-}t\text{Bu}$ ), 0.90 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.18 (s, 9H,  $\text{-TMS}$ ), 0.08 (s, 6H,  $\text{-SiMe}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.8 ( $\text{C}_{30}$ ), 105.0 ( $\text{C}_{29}$ ), 102.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 98.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 62.9 ( $\text{C}_{41}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{31}$ ), 29.9 ( $\text{C}_{32}$ ), 26.1 ( $t\text{Bu}$ ), 22.6 ( $\text{C}_{33}$ ), 18.5 ( $\text{C}_q\text{ }t\text{Bu}$ ), 14.0 ( $\text{C}_{34}$ ), 0.2 ( $\text{-TMS}$ ), -5.2 ( $\text{-SiMe}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2957, 2929, 2858, 2146, 1470, 1462, 1250, 1082, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{ONaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 347.2202, found: 347.2203.

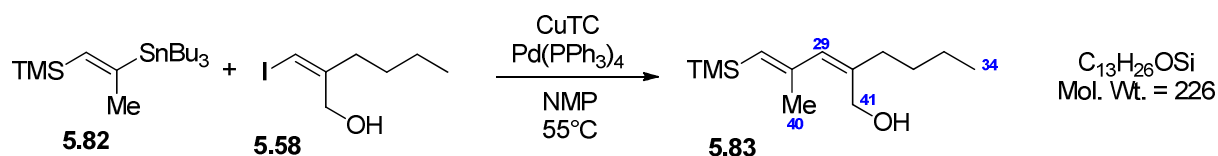


Protected alkyne **5.79** (1.47 g, 4.53 mmol, 1 eq) was dissolved into dry MeOH (10 mL) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.87 g, 13.59 mmol, 3 eq) was added in one portion at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organics layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 1%) yielded the terminal alkyne **5.80** (1.10 g, 4.36 mmol, 96%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.29 (dq, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H, H<sub>29</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>41</sub>), 3.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 2.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 1.42 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 0.91 (s, 9H, -*t*Bu), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.08 (s, 6H, -SiMe<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.3 (C<sub>30</sub>), 103.6 (C<sub>29</sub>), 81.1 (C<sub>27</sub>), 80.6 (C<sub>28</sub>), 62.8 (C<sub>41</sub>), 33.0 (C<sub>31</sub>), 29.9 (C<sub>32</sub>), 26.0 (*t*Bu), 22.6 (C<sub>33</sub>), 18.4 (C<sub>q</sub> *t*Bu), 14.0 (C<sub>34</sub>), -5.2 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat): ν = 3315, 2957, 2929, 2958, 1470; 1253, 1074, 858, 775 cm<sup>-1</sup>.

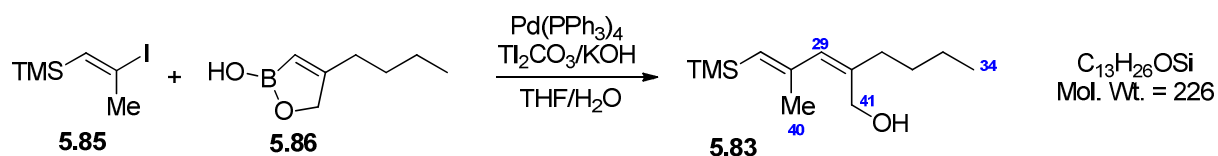


To a degassed solution of vinyl iodide **5.58** (3.6 g, 15 mmol, 1 eq) and stannane **5.82** (9.06 g, 22.5 mmol, 1.5 eq) in NMP (60 mL) was added CuTC (4.56 g, 24 mmol, 1.6 eq) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (346 mg, 0.3 mmol, 0.02 eq). The reaction medium was heated to 55 °C and the stirring was maintained for 4 h. The cooled reaction medium was diluted with Et<sub>2</sub>O and filtered on Celite. The filtrate was poured into aq. NH<sub>3</sub> (10%) and vigorously shaken in a separatory funnel. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O, the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified on silica/NaF gel (1:1 wt) (Et<sub>2</sub>O/PE – 10%) to give coupling product **5.83** (932 mg, 4.12 mmol, 27%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.87 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.25 (quint, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.26 (s, 2H, H<sub>41</sub>), 2.16 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 1.86 (s, 3H, H<sub>40</sub>), 1.45 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 1.25 (s, 1H, -OH), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.13 (s, 9H, -TMS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.4 (C<sub>30</sub>), 139.9 (C<sub>27</sub>), 133.6 (C<sub>29</sub>), 129.2 (C<sub>27</sub>), 61.4 (C<sub>41</sub>), 34.9 (C<sub>31</sub>), 30.7 (C<sub>32</sub>), 22.7 (C<sub>33</sub> or C<sub>40</sub>), 22.6 (C<sub>33</sub> or C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>), 0.1 (-TMS) ppm.

**IR** (neat): ν = 3300, 2955, 2929, 2858, 1598, 1467, 1273, 1031, 853, 690 cm<sup>-1</sup>.

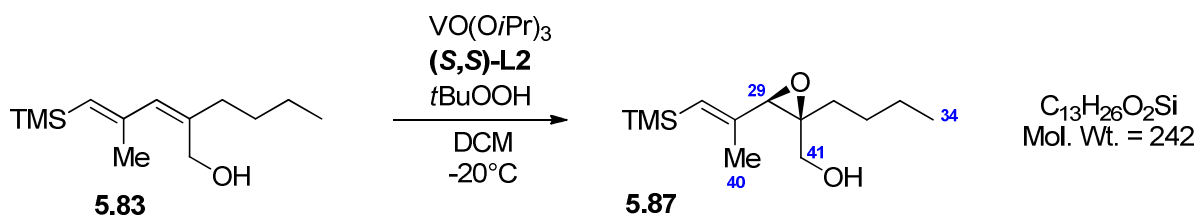


To a degassed solution of vinyl iodide **5.85** (3.28 g, 7.31 mmol, 1 eq) and boronate **5.86** (1.12 g, 8.05 mmol, 1.1 eq) in THF/H<sub>2</sub>O (16 mL, 3:1) was added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (335 mg, 0.307 mmol, 0.04 eq), Ti<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.04 g, 4.37 mmol, 0.6 eq) and a KOH pellet. After 1h, the reaction mixture was filtered on celite, diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with sat. aq. NaCl. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 10 to 15%) to afford coupling product **5.83** (1.43 g, 6.33 mmol, 86%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.87 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 5.25 (quint, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.26 (s, 2H, H<sub>41</sub>), 2.16 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H, H<sub>31</sub>), 1.86 (s, 3H, H<sub>40</sub>), 1.45 (m, 2H, H<sub>32</sub>), 1.32 (m, 2H, H<sub>33</sub>), 1.25 (s, 1H, -OH), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.13 (s, 9H, -TMS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.4 (C<sub>30</sub>), 139.9 (C<sub>27</sub>), 133.6 (C<sub>29</sub>), 129.2 (C<sub>27</sub>), 61.4 (C<sub>41</sub>), 34.9 (C<sub>31</sub>), 30.7 (C<sub>32</sub>), 22.7 (C<sub>33</sub> or C<sub>40</sub>), 22.6 (C<sub>33</sub> or C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>), 0.1 (-TMS) ppm.

**IR** (neat): ν = 3300, 2955, 2929, 2858, 1598, 1467, 1273, 1031, 853, 690 cm<sup>-1</sup>.



To a solution of ligand **(S,S)-L2** (76 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 0.017 eq) in DCM (5 mL) at room temperature was added  $\text{VO(Oi-Pr)}_3$  (22  $\mu\text{L}$ , 95.2  $\mu\text{mol}$ , 0.015 eq). The solution turned red and the stirring was maintained for 1h. The above solution of catalyst was then added to a cooled ( $-20^\circ\text{C}$ ) solution of allylic alcohol **5.83** (1.43 g, 6.34 mmol, 1 eq) in DCM (15 mL) and *tert*-butylhydroperoxide (2.3 mL, 12.70 mmol, 2 eq, 5.5 M in nonane) was added. The reaction medium was stored into the freezer ( $-18^\circ\text{C}$ ) without agitation during 5 days. The mixture was quenched with sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and aq. KI (2%) and stirred for 15 minutes. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and finally purified by silica gel chromatography ( $\text{Et}_2\text{O/PE}$  –10 to 20%) to afford epoxy alcohol **5.87** (1.42 g, 5.87 mmol, 92%) as a pale yellow oil.

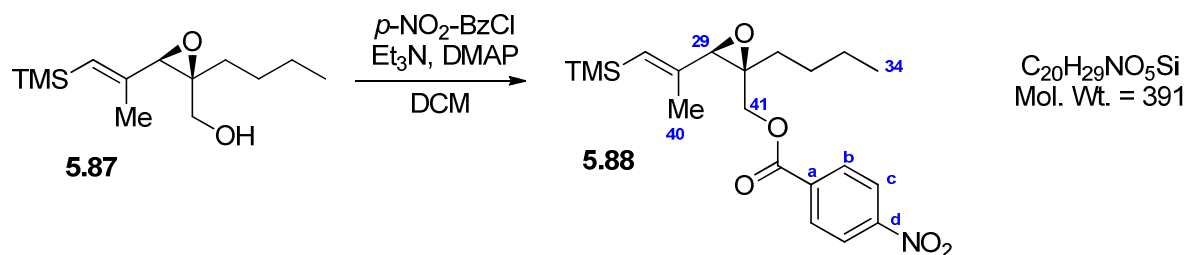
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.49 (quint,  $J$  = 1.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 3.62 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 3.45 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 3.29 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 1.97 (m, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.81 (s, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.61 – 1.26 (m, 5H,  $\text{H}_{32}$ ,  $\text{H}_{33}$  and -OH), 0.92 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.12 (s, 9H, -TMS) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.6 ( $\text{C}_{28}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{27}$ ), 66.6 ( $\text{C}_{29}$ ), 65.6 ( $\text{C}_{30}$ ), 61.5 ( $\text{C}_{41}$ ), 33.1 ( $\text{C}_{31}$ ), 27.3 ( $\text{C}_{32}$ ), 23.0 ( $\text{C}_{33}$ ), 19.1 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ), 0.1 (-TMS) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3300, 2957, 1627, 1248, 1042, 854, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  =  $-33.5$  ( $c$  = 1.64, DCM).





To a solution of epoxide **5.87** (20 mg, 82.5  $\mu$ mol, 1 eq) in dry DCM (1 mL) was added triethylamine (23  $\mu$ L, 0.165 mmol, 2 eq), *p*-NO<sub>2</sub>-BzCl (46 mg, 0.247 mmol, 1.2 eq) and DMAP (1 mg, 8.2  $\mu$ mol, 0.1 eq). The solution was stirred for 1 h and hydrolyzed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The reaction mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 10%) to yield *p*-NO<sub>2</sub>-benzoate **5.88** (25 mg, 63.9  $\mu$ mol, 75%) as a yellow oil.

Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC [4.6 X 250 mm, Chiralcel AD column, hexane/ *i*-PrOH 99:1, 1 mL. min<sup>-1</sup>, retention times: 7.28 min (major) and 8.74 min (minor)] to be 94% ee.

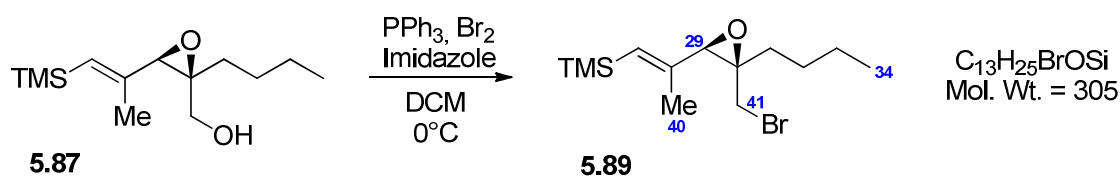
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.31 (brdt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 8.22 (brdt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), 5.57 (quint, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>41</sub>), 4.19 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H<sub>41'</sub>), 3.34 (brs, 1H, H<sub>29</sub>), 1.94 (ddd, *J* = 13.9, 9.4, 5.4 Hz, 1H, H<sub>31</sub>), 1.85 (s, 3H, H<sub>40</sub>), 1.64 (ddd, *J* = 13.9, 9.1, 6.3 Hz, 1H, H<sub>31'</sub>), 1.52 – 1.20 (m, 4H, H<sub>32</sub> and H<sub>33</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>34</sub>), 0.11 (s, 9H, -TMS) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.4 (C=O), 150.8 (C<sub>d</sub>), 145.6 (C<sub>28</sub>), 135.4 (C<sub>a</sub>), 130.9 (C<sub>c</sub>), 125.7 (C<sub>27</sub>), 123.8 (C<sub>b</sub>), 65.6 (C<sub>29</sub>), 64.8 (C<sub>41</sub>), 62.8 (C<sub>30</sub>), 33.3 (C<sub>31</sub>), 27.1 (C<sub>32</sub>), 22.9 (C<sub>33</sub>), 19.2 (C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>), 0.0 (-TMS) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2957, 1729, 1608, 1528, 1345, 1265, 1118, 1015, 873, 718 cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]_D$**  = +7.7 (*c* = 1.04, DCM).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 392,1893, found: 392,1900.



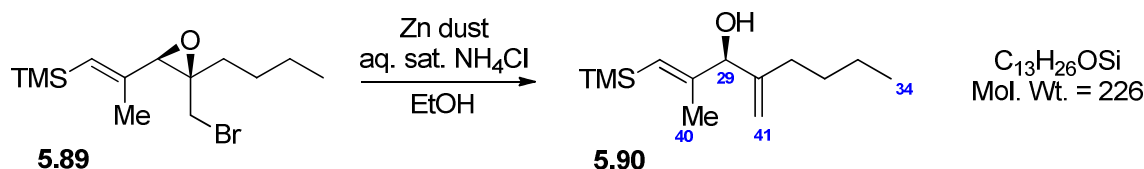
To a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of  $\text{Br}_2$  (125  $\mu\text{L}$ , 2.44 mmol, 5 eq) in DCM (5 mL) was added  $\text{PPh}_3$  (638 mg, 2.44 mmol, 5 eq) in DCM (5 mL) stirring was maintained for 15 minutes at this temperature before imidazole (331 mg, 4.87 mmol, 10 eq) was added to the mixture. The above mixture was then added to a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of alcohol **5.87** (114 mg, 0.471 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) and the temperature was slowly warmed to room temperature. After 30 min, the mixture was poured into pentane (150 mL), filtered over alumina (5 cm) and eluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Flash chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  –3%) afforded brominated compound **5.89** (100 mg, 0.327 mmol, 70%) as colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.52 (quint,  $J$  = 1.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 3.36 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 3.34 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.25 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 1.88 (s, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.83 (m, 2H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.47 – 1.24 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.93 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.13 (s, 9H, -TMS) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.0 ( $\text{C}_{28}$ ), 125.3 ( $\text{C}_{27}$ ), 67.7 ( $\text{C}_{29}$ ), 64.2 ( $\text{C}_{30}$ ), 33.0 ( $\text{C}_{31}$ ), 31.8 ( $\text{C}_{41}$ ), 26.9 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.8 ( $\text{C}_{33}$ ), 19.5 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ), 0.0 (-TMS) ppm.

IR (neat):  $\nu$  = 2957, 2931, 2860, 1625, 1432, 1378, 1248, 1218, 836, 771  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = -6.6$  ( $c$  = 1.96, DCM).



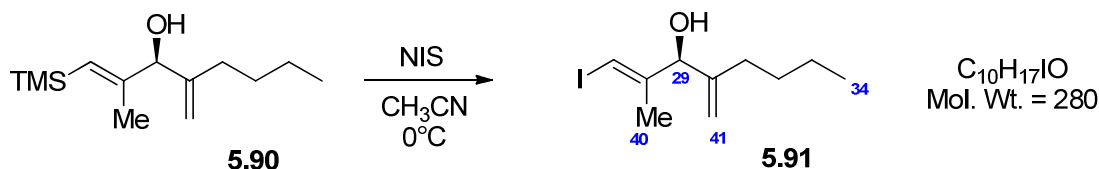
To a solution of bromide **5.89** (250 mg, 0.819 mmol, 1eq) in EtOH (3 mL) was added zinc dust (266 mg, 4.08 mmol, 5 eq). The reaction mixture was stirred vigorously and sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added by portion of (500  $\mu\text{L}$ ) until total consumption of the starting material, as indicated by TLC monitoring. The suspension was then filtered on celite and eluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The filtrate was acidified with aq.  $\text{HCl}$  (0.1 N) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The crude material was purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 10%) to obtain alcohol **5.90** (155 mg, 0.685 mmol, 84%) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.61 (quint,  $J$  = 1.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.10 (s, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 4.93 (q,  $J$  = 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{41}'$ ), 4.44 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 1.97 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.90 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}'$ ), 1.68 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.48 – 1.25 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ), 0.13 (s, 9H, -TMS) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.5 ( $\text{C}_{30}$ ), 149.6 ( $\text{C}_{28}$ ), 124.7 ( $\text{C}_{27}$ ), 110.7 ( $\text{C}_{40}$ ), 81.8 ( $\text{C}_{29}$ ), 31.3 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.4 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.7 ( $\text{C}_{33}$ ), 17.2 ( $\text{C}_{40}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ), 0.0 (-TMS) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3400, 2956, 2930, 2859, 1619, 1378, 1248, 1041, 900, 861, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -29.3 ( $c$  = 1.4, DCM).



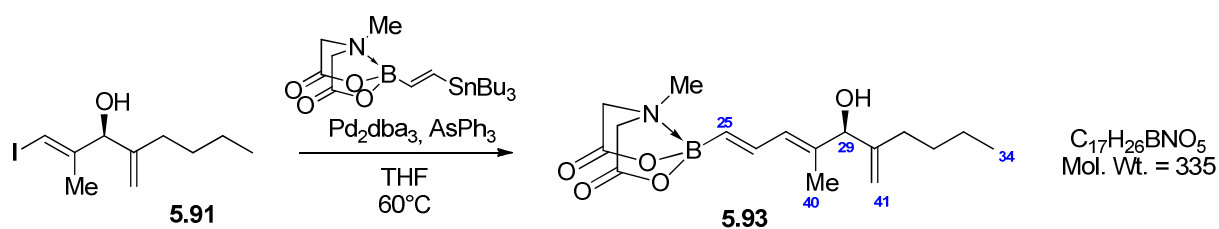
To a cooled (0 °C) solution of alcohol **5.90** (125 mg, 0.557 mmol, 1 eq) in CH<sub>3</sub>CN (1.6 mL) was added NIS (137 mg, 0.612 mmol, 1.1 eq) in one portion. After 1h, the reaction mixture was quenched with sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 15%) to yield vinyl iodide **5.91** (131 mg, 0.467 mmol, 84%) as a pale yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.39 (quint, *J* = 1.1 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 5.14 (quint, *J* = 0.9 Hz, 1H, H<sub>41</sub>), 4.98 (qd, *J* = 1.3, 0.8 Hz, 1H, H<sub>41</sub>'), 4.61 (s, 1H, H<sub>29</sub>), 1.96 (td, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H, H<sub>31</sub>), 1.86 (dt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H, H<sub>31</sub>'), 1.78 (brs, 1H, -OH), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H<sub>40</sub>), 1.48 – 1.23 (m, 4H, H<sub>32</sub> and H<sub>33</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>34</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6 (C<sub>28</sub> or C<sub>30</sub>), 147.8 (C<sub>28</sub> or C<sub>30</sub>), 111.1 (C<sub>41</sub>), 79.5 (C<sub>27</sub> or C<sub>29</sub>), 79.2 (C<sub>27</sub> or C<sub>29</sub>), 31.3 (C<sub>31</sub>), 30.2 (C<sub>32</sub>), 22.6 (C<sub>33</sub>), 20.2 (C<sub>40</sub>), 14.1 (C<sub>34</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3400, 2957, 2928, 2872, 2857, 1689, 1456, 1378, 1270, 906, 781, 698 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = –21.1 (*c* = 1.75, DCM).



To a degassed solution of vinyl iodide **5.91** (19 mg, 67.9  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and MIDA boronate **5.92** (48 mg, 0.102 mmol, 1.5 eq) in THF (1 mL) was added  $\text{AsPPh}_3$  (8 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 0.4 eq),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (6 mg, 6.79  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq) and the reaction mixture was heated to  $60^\circ\text{C}$  for 1 h. The solvent was evaporated and the crude residue was purified on silica gel (acetone/PE – 50 to 70%) to afford MIDA boronate **5.93** (18.6 mg, 55.5  $\mu\text{mol}$ , 82%) as a clear oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (dd,  $J$  = 17.2, 10.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 6.23 (dq,  $J$  = 10.5, 0.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.59 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 5.13 (s, 1H,  $\text{H}_{41}$ ), 4.96 (s, 1H,  $\text{H}_{41'}$ ), 4.49 (s, 1H,  $\text{H}_{29}$ ), 3.93 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2$  (MIDA)), 3.72 (dd,  $J$  = 16.5, 2.1 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2'$  (MIDA)), 2.85 (s, 3H,  $-\text{NMe}$ ), 1.95 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 1.86 (dt,  $J$  = 15.5, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{31'}$ ), 1.75 (brs, 1H,  $-\text{OH}$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{H}_{40}$ ), 1.46 – 1.26 (m, 4H,  $\text{H}_{32}$  and  $\text{H}_{33}$ ), 0.89 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{H}_{34}$ ) ppm.

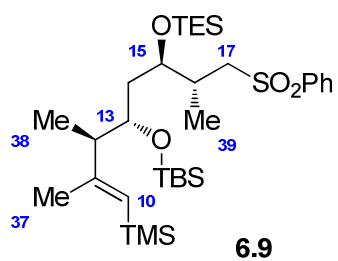
**$^{11}\text{B}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.1 ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.6 (C=O), 149.4 ( $\text{C}_{28}$ ), 140.5 ( $\text{C}_{30}$ ), 140.2 ( $\text{C}_{26}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{27}$ ), 110.5 ( $\text{C}_{41}$ ), 79.9 ( $\text{C}_{29}$ ), 61.6 ( $-\text{CH}_2$  (MIDA)), 46.7 ( $-\text{NMe}$ ), 31.6 ( $\text{C}_{31}$ ), 30.2 ( $\text{C}_{32}$ ), 22.7 ( $\text{C}_{33}$ ), 14.1 ( $\text{C}_{34}$ ), 12.9 ( $\text{C}_{40}$ ) ppm.  $\text{C}_{25}$  was not detected due to quadripolar relaxation.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3450, 2957, 2929, 1766, 1664, 1460, 1301, 1111, 1026, 988  $\text{cm}^{-1}$ .

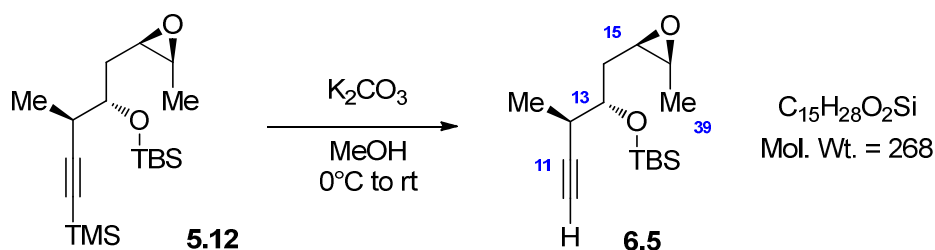


***Synthesis of C10-C17 fragment of amphidinolides C and F.***









Protected alkyne **5.12** (137 mg, 0.402 mmol, 1 eq) was dissolved into dry MeOH (4 mL) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (277 mg, 2.01 mmol, 5 eq) was added in one portion at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with water, extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organics layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 5%) yielded the terminal alkyne **6.5** (103 mg, 0.386 mmol, 96%) as a colorless oil.

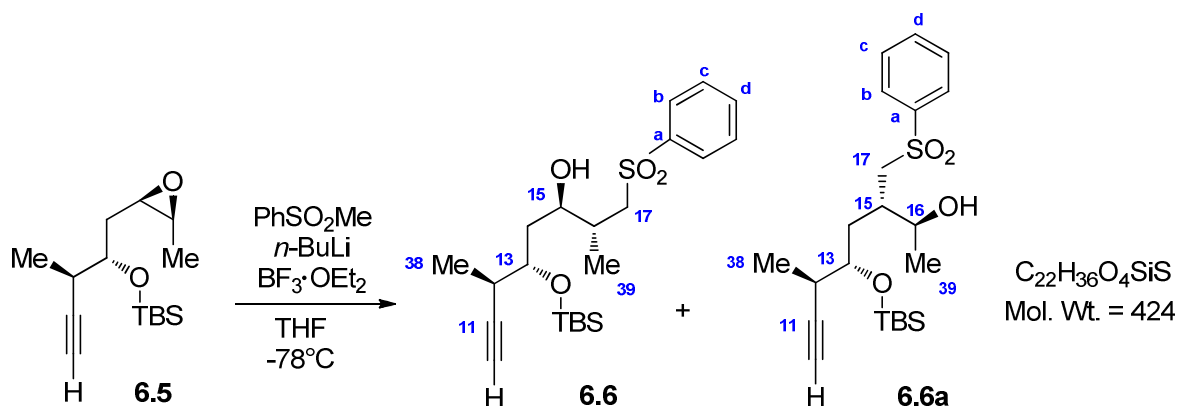
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.86 (ddd,  $J$  = 7.0, 5.0, 4.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.08 – 2.95 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$  and  $\text{H}_{16}$ ), 2.66 (qdd,  $J$  = 7.2, 4.2, 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.04 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.90 – 1.69 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.27 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ), 1.18 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.07 (s, 3H, -SiMe), 0.06 (s, 3H, -SiMe) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 86.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 70.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 54.6 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), 52.4 ( $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), 32.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 31.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 25.9 (*t*-Bu), 18.2 (Cq *t*-Bu), 15.1 ( $\text{C}_{39}$ ), 13.4 ( $\text{C}_{38}$ ), -4.4 (-SiMe), -4.5 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3313, 2957, 2930, 2857, 1473, 1376, 1253, 1132, 1101, 833, 774, 634  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -7.5 ( $c$  = 5.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 291.1756, found: 291.1749.



To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of methyl-phenylsulfone (3.18 g, 20.36 mmol, 2 eq) in dry THF (100 mL), was added dropwise  $n\text{BuLi}$  (8.15 mL, 20.36 mmol, 2 eq, 2.5 M in hexanes). After 15 minutes at this temperature, solution of epoxide **6.5** (2.75 g, 10.18 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) was added, followed by  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.29 mL, 10.18 mmol, 1 eq). After 30 min, the mixture was quenched with saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ , then extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated on reduced pressure. Pentane was added to the crude mixture and excess of sulfone was removed by filtration. Successive purification on silica gel ( $\text{AcOEt/PE} = 20\%$ ) afforded desired alcohol **6.6** (3.08 g, 7.23 mmol, 71%), and its isomer **6.6a** (1.27 g, 2.98 mmol, 29%) as a colorless oil.

#### Compound 6.6 :

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.96 - 7.89$  (m, 2H,  $\text{H}_c$ ),  $7.68 - 7.60$  (m, 1H,  $\text{H}_d$ ),  $7.59 - 7.52$  (m, 2H,  $\text{H}_b$ ),  $3.99$  (dt,  $J = 9.1, 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ),  $3.56$  (ddd,  $J = 9.4, 5.4, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{15}$ ),  $3.43$  (dd,  $J = 14.3, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ),  $3.02$  (bs, 1H, -OH),  $2.93$  (dd,  $J = 14.3, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17'}$ ),  $2.64$  (qdd,  $J = 7.0, 3.7, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ),  $2.12$  (dqdd,  $J = 9.3, 7.2, 5.4, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{16}$ ),  $2.07$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ),  $1.83$  (ddd,  $J = 14.3, 3.8, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ),  $1.46$  (dt,  $J = 14.3, 9.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ),  $1.16$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ),  $1.13$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ),  $0.87$  (s, 9H,  $t\text{-Bu}$ ),  $0.09$  (s, 3H, -SiMe),  $0.09$  (s, 3H, -SiMe) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.3$  ( $\text{C}_a$ ),  $133.7$  ( $\text{C}_d$ ),  $129.4$  ( $\text{C}_c$ ),  $128.0$  ( $\text{C}_b$ ),  $85.6$  ( $\text{C}_{11}$ ),  $74.7$  ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ),  $74.3$  ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ),  $70.8$  ( $\text{C}_{10}$ ),  $58.4$  ( $\text{C}_{17}$ ),  $35.5$  ( $\text{C}_{14}$ ),  $35.0$  ( $\text{C}_{16}$ ),  $31.8$  ( $\text{C}_{12}$ ),  $25.9$  ( $t\text{-Bu}$ ),  $18.0$  ( $\text{C}_q$   $t\text{-Bu}$ ),  $17.0$  ( $\text{C}_{39}$ ),  $13.8$  ( $\text{C}_{38}$ ),  $-4.2$  (-SiMe),  $-4.6$  (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu = 3400, 2976, 2930, 1447, 1303, 1148, 1085, 741, 666, 623$   $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = -19.6$  ( $c = 2.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiSNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 447.2001, found: 4471996.

Region-isomer **6.6a** :

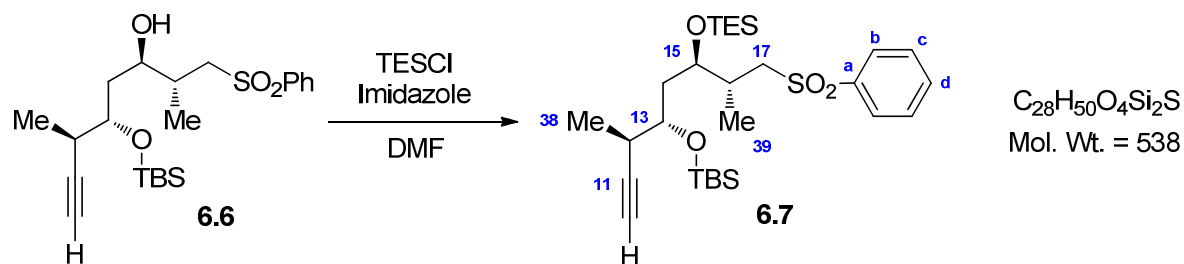
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92$  (m, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.67 – 7.60 (m, 1H,  $\text{H}_d$ ), 7.55 (m, 2H,  $\text{H}_b$ ), 3.93 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 3.87 (ddd,  $J = 8.6, 7.4, 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.28 (dd,  $J = 14.5, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.16 (dd,  $J = 14.5, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17}'$ ), 2.59 (qdd,  $J = 7.0, 3.7, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.41 (s, 1H, -OH), 2.21 (dq,  $J = 7.7, 5.3, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.80 (ddd,  $J = 14.3, 7.7, 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.67 (ddd,  $J = 14.3, 8.6, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}'$ ), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ), 0.85 (s, 9H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.07 (s, 3H, -SiMe), 0.06 (s, 3H, -SiMe) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 140.2$  ( $\text{C}_a$ ), 133.8 ( $\text{C}_d$ ), 129.4 ( $\text{C}_c$ ), 127.9 ( $\text{C}_b$ ), 86.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 70.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 68.8 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 57.5 ( $\text{C}_{17}$ ), 37.9 ( $\text{C}_{16}$ ), 33.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 32.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 25.9 ( $t\text{-Bu}$ ), 20.4 ( $\text{C}_{39}$ ), 18.1 ( $\text{C}_q t\text{-Bu}$ ), 13.9 ( $\text{C}_{38}$ ), -4.4 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu = 3400, 2976, 2930, 1447, 1303, 1148, 1085, 741, 666, 623$   $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D = +4.6$  ( $c = 3.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiSNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 447.2001, found: 4471996.



Alcohol **6.6** (3.03 g, 7.113 mmol, 1 eq) was dissolved into dry DMF (20 mL) then TESCl (1.6 g, 10.7 mmol, 1.5 eq) was added, followed by imidazole (1.93 g, 28.4 mmol, 4 eq). After consumption of the starting material followed by TLC monitoring, the mixture was hydrolysed with water and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered then concentrated in vacuo. Purification on silica gel (Et<sub>2</sub>O/PE – 10%) yielded TES ether **6.7** (3.68 g, 6.81 mmol, 96%) as a colorless oil.

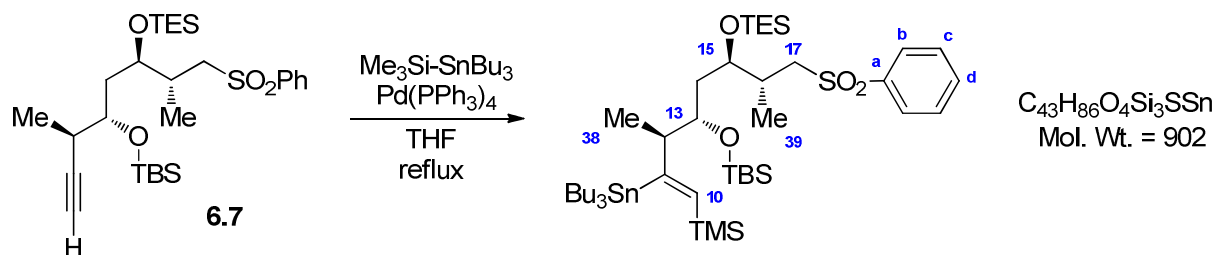
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.95 – 7.90 (m, 2H, H<sub>c</sub>), 7.68 – 7.61 (m, 1H, H<sub>d</sub>), 7.60 – 7.52 (m, 2H, H<sub>b</sub>), 3.74 (ddd,  $J$  = 8.2, 5.7, 2.4 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 3.57 (dt,  $J$  = 8.1, 3.7 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.23 (dd,  $J$  = 14.4, 2.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 2.92 (dd,  $J$  = 14.4, 9.7 Hz, 1H, H<sub>17'</sub>), 2.53 (qdd,  $J$  = 6.8, 3.7, 2.4 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 2.14 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.05 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 1.69 (ddd,  $J$  = 13.9, 8.1, 4.0 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 1.58 (ddd,  $J$  = 13.9, 8.2, 5.7 Hz, 1H, H<sub>14'</sub>), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H<sub>39</sub>), 1.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>38</sub>), 0.92 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 0.54 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H, -Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H, -SiMe), -0.03 (s, 3H, -SiMe) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 140.2 (C<sub>a</sub>), 133.6 (C<sub>d</sub>), 129.4 (C<sub>c</sub>), 128.1 (C<sub>b</sub>), 85.9 (C<sub>11</sub>), 73.0 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 70.6 (C<sub>10</sub> or C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 70.5 (C<sub>13</sub> or C<sub>15</sub>), 57.5 (C<sub>17</sub>), 37.1 (C<sub>14</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub> or C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub> or C<sub>16</sub>), 25.9 (*t*-Bu), 18.1 (C<sub>q</sub> *t*-Bu), 17.0 (C<sub>39</sub>), 14.5 (C<sub>38</sub>), 7.0 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.2 (-Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -4.3 (-SiMe), -4.5 (-SiMe) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2956, 2878, 1447, 1305, 1256, 1149, 1110, 1084, 1004, 955, 833, 774 cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]_D$**  = -29.7 ( $c$  = 1.6, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 561.2866, found: 561.2859.



To a solution of alkyne **6.7** (3.60 g, 6.607 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) was added trimethylsilyl-tributylstannane (2.80 mL, 8.00 mmol, 1.2 eq) followed by  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (455 mg, 1.0 mmol, 0.15 eq) and warmed to reflux during 12 h. After this, the reaction was cooled to room temperature, concentrated and purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$  – 5 to 8%) to obtain the desired vinylstannane (4.7 g, 5.20 mmol, 78%) as a colorless oil.

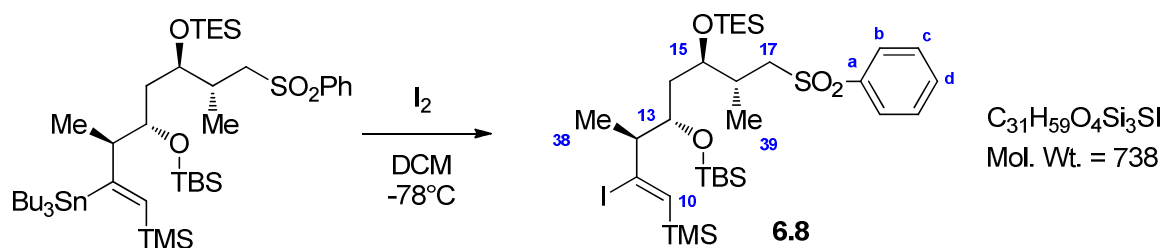
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.93 – 7.86 (m, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.68 – 7.60 (m, 1H,  $\text{H}_d$ ), 7.55 (m, 2H,  $\text{H}_b$ ), 6.75 (s,  $J_{\text{Sn-H}} = 187$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.76 – 3.61 (m, 2H,  $\text{H}_{13}$  and  $\text{H}_{15}$ ), 3.03 (dd,  $J = 14.4, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 2.84 (dd,  $J = 14.4, 9.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17'}$ ), 2.42 (qd,  $J = 6.8, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.13 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 1.68 – 1.40 (m, 7H,  $\text{H}_{14}$  and  $-\text{CH}_2 \beta\text{-Sn}$ ), 1.40 – 1.24 (m, 10H,  $\text{H}_{14'}$ ,  $\text{H}_{38}$  and  $-\text{CH}_2 \gamma\text{-Sn}$ ), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ), 1.00 – 0.75 (m, 33H,  $t\text{-Bu}$ ,  $-\text{CH}_3 \delta\text{-Sn}$ ,  $-\text{CH}_2 \alpha\text{-Sn}$ ,  $-\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.53 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $-\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.06 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ), 0.02 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 140.4 ( $\text{C}_a$ ), 133.6 ( $\text{C}_d$ ), 129.4 ( $\text{C}_c$ ), 128.0 ( $\text{C}_b$ ), 73.3 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 57.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 49.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 38.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 32.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 29.4 ( $-\text{CH}_2 \gamma\text{-Sn}$ ), 27.7 ( $-\text{CH}_2 \beta\text{-Sn}$ ), 26.2 ( $t\text{-Bu}$ ), 18.3 ( $\text{C}_q t\text{-Bu}$ ), 17.5 ( $\text{C}_{38}$ ), 17.2 ( $\text{C}_{39}$ ), 13.8 ( $-\text{CH}_3 \delta\text{-Sn}$ ), 11.8 ( $-\text{CH}_2 \alpha\text{-Sn}$ ), 7.1 ( $-\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5.3 ( $-\text{Si-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.5 ( $t\text{-Bu}$ ),  $-3.6$  ( $-\text{SiMe}$ ),  $-4.0$  ( $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2955, 2929, 2855, 1461, 1306, 1247, 1150, 1084, 1002, 832, 773, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-43.6$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{86}\text{O}_4\text{Si}_3\text{S}^{120}\text{SnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 925.4474, found: 925.4479.



To a cooled ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of above vinylstannane (4.61 g, 5.19 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) was added dropwise a solution of iodine (5.66 mL, 5.66 mmol, 1.1 eq, 1 M in DCM). After persistent coloration of the solution and consumption of the starting material, the mixture was quenched by a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the organic phases were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was then purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} - 10\%$ ) to afford vinyl iodide **6.8** (3.64 g, 4.94 mmol, 96%) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.95 (m, 2H,  $\text{H}_c$ ), 7.67 – 7.60 (m, 1H,  $\text{H}_d$ ), 7.54 (m, 2H,  $\text{H}_b$ ), 6.55 (s, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 4.03 (dt,  $J$  = 9.1, 4.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.79 (ddd,  $J$  = 8.1, 5.6, 2.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 3.09 (dd,  $J$  = 14.1, 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 2.94 (dd,  $J$  = 14.1, 10.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{17'}$ ), 2.65 (qd,  $J$  = 6.8, 4.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.29 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 1.47 (ddd,  $J$  = 14.1, 9.1, 5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.31 (ddd,  $J$  = 14.1, 8.1, 4.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{14'}$ ), 1.22 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{H}_{38}$ ), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{H}_{39}$ ), 0.93 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H,  $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 9H,  $t\text{-Bu}$ ), 0.54 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H,  $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.13 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_3$ ), 0.09 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ), 0.06 (s, 3H,  $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 140.7 ( $\text{C}_a$ ), 138.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 133.5 ( $\text{C}_d$ ), 129.4 ( $\text{C}_c$ ), 128.1 ( $\text{C}_b$ ), 124.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 73.3 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 71.0 ( $\text{C}_{13}$  or  $\text{C}_{15}$ ), 57.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 56.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 35.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 32.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 26.0 ( $t\text{-Bu}$ ), 18.1 ( $\text{C}_q$   $t\text{-Bu}$ ), 17.0 ( $\text{C}_{38}$ ), 14.6 ( $\text{C}_{39}$ ), 7.1 ( $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 5.2 ( $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),  $-0.9$  ( $-\text{SiMe}_3$ ),  $-4.0$  ( $-\text{SiMe}$ ),  $-4.3$  ( $-\text{SiMe}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2954, 1587, 1147, 1304, 1247, 1147, 1084, 1004, 833, 775, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-37.1$  ( $c$  = 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

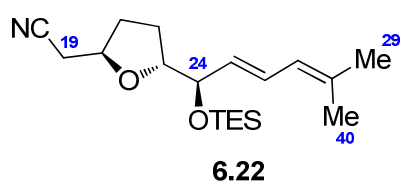
**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{59}\text{O}_4\text{Si}_3\text{SINa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 761.2384, found: 761.2382.



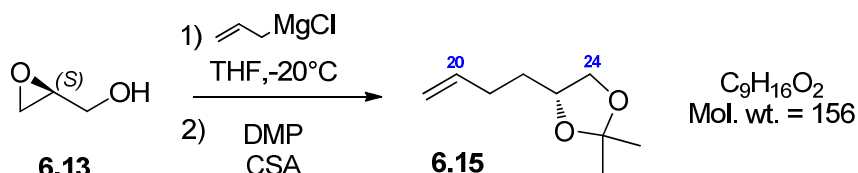




***Synthesis of C18-C29 fragment of amphidinolide F.***







To a cooled ( $-20^\circ\text{C}$ ) solution of allylmagnesium chloride (150 mL, 142.5 mmol, 2.5 eq, 0.95 M in THF) was added dropwise a solution of (*S*)-(-)-glycidol (3.78 mL, 57 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) *via* cannula, after addition the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After consumption of the starting material, the reaction was quenched by careful addition of aqueous NaOH (10%) at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting suspension was filtered on Celite and eluted with AcOEt. The filtrate was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated to give the expected diol (6.25 g, 53.80 mmol, 94%) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.84 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 5.06 (dq,  $J$  = 17.2, 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$  *trans*), 5.00 (ddt,  $J$  = 10.2, 1.7, 1.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$  *cis*), 3.75 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), (brd,  $J$  = 11.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 3.46 (dd,  $J$  = 11.0, 7.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{24}'$ ), 2.32 – 2.12 (m, 2H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.06 (s, 1H, -OH), 1.87 (s, 1H, -OH), 1.60 – 1.52 (m, 2H,  $\text{H}_{22}$ ) ppm.

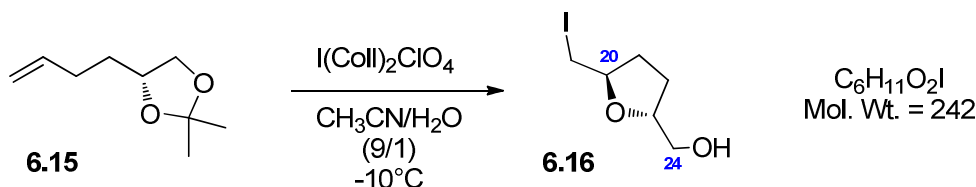
The above crude diol (6.25 g, 53.80 mmol, 1 eq) was dissolved in 2,2-dimethoxypropane (16.5 mL, 107.6 mmol, 2 eq) and cooled to  $0^\circ\text{C}$  before CSA (754 mg, 3.25 mmol, 0.06 eq) was added in one portion. After 2.5 h, a distillation apparatus was adapted on the reaction flask and the mixture was concentrated by atmospheric distillation ( $T = 50^\circ\text{C}$ ). Finally the product was distilled on reduced pressure ( $P = 20$  mmHg,  $T = 60^\circ\text{C}$ ) to afford *iso*-propylidene acetal **6.15** (6.29 g, 40.35 mmol, 75%) as a colorless liquid.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.82 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 5.04 (dq,  $J$  = 17.2, 1.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$  *trans*), 4.98 (ddt,  $J$  = 10.2, 1.9, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$  *cis*), 4.14 – 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{23}$  and  $\text{H}_{24}$ ), 3.52 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{24}'$ ), 2.27 – 2.00 (m, 2H,  $\text{H}_{21}$ ), 1.75 (ddt,  $J$  = 13.2, 9.0, 6.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.59 (dddd,  $J$  = 13.2, 9.3, 6.5, 5.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{22}'$ ), 1.41 (s, 3H, -Me), 1.35 (s, 3H, -Me) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.0 ( $\text{C}_{20}$ ), 115.1 ( $\text{C}_{19}$ ), 108.8 ( $>\text{CMe}_2$ ), 75.7 ( $\text{C}_{23}$ ), 69.5 ( $\text{C}_{24}$ ), 32.9 ( $\text{C}_{21}$ ), 30.0 ( $\text{C}_{22}$ ), 27.1 (-Me), 25.9 (-Me) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2986, 2937, 2868, 1642, 1380, 1368, 1213, 1160, 1057, 911, 855  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  =  $-26.5$  ( $c = 0.98$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



Acetonide **6.15** (4.5 g, 28.84 mmol, 1 eq) was dissolved into  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (20 mL – 9/1) and cooled to  $-10^\circ\text{C}$ .  $\text{I(Coll)}_2\text{ClO}_4$  (16.31 g, 57.69 mmol, 1.2 eq) was then added in one portion and the solution turned to pale orange. After 15 minutes the mixture was allowed to warm to room temperature. After completion of the reaction by TLC monitoring, the reaction was quenched with sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , diluted with water and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layers were combined, washed with HCl solution (1N) then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was then purified on silica gel ( $\text{AcOEt}/\text{PE}$  – 20 to 50%) to yield iodotetrahydrofuran **6.16** (4.7 g, 19.42 mmol, 67%) as a pale yellow oil.

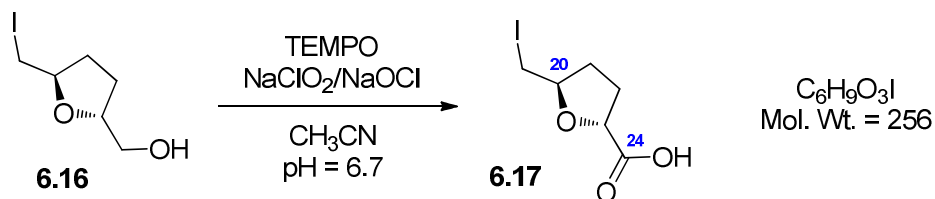
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.22 (qd,  $J$  = 6.3, 3.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 4.09 (qd,  $J$  = 6.9, 4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.67 (ddd,  $J$  = 11.7, 6.3, 3.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 3.49 (dt,  $J$  = 11.7, 5.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{24'}$ ), 3.28 (dd,  $J$  = 9.9, 4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.20 (dd,  $J$  = 9.9, 6.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{19'}$ ), 2.20 (m, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.10 – 1.94 (m, 2H, -OH and  $\text{H}_{22}$ ), 1.88 – 1.63 (m, 2H,  $\text{H}_{21'}$  and  $\text{H}_{22'}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 80.5 ( $\text{C}_{20}$  or  $\text{C}_{23}$ ), 78.8 ( $\text{C}_{20}$  or  $\text{C}_{23}$ ), 64.9 ( $\text{C}_{24}$ ), 32.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 27.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 10.5 ( $\text{C}_{19}$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3183, 3138, 2870, 1352, 1094, 1025, 965, 885  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_D$**  = +13.0 ( $c$  = 3.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NaI}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 264.9702, found: 264.9704.



Iodotetrahydrofuran **6.16** (2.5 g, 10.33 mmol, 1 eq) was dissolved in CH<sub>3</sub>CN (30 mL) then phosphate buffer (19 mL, 12.91 mmol, 1.25 eq, 0.67 M in H<sub>2</sub>O, pH = 6.7) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidynyl-*N*-oxyl (TEMPO) (112 mg, 0.732 mmol, 0.07 eq) were added. Next, solutions of NaClO<sub>2</sub> (10.33 mL, 20.66 mmol, 2 eq, 2 M in H<sub>2</sub>O) and NaOCl (14 mL, 0.51 mmol, 0.05 eq, 36.5 mM in H<sub>2</sub>O) were added simultaneously through two distinct syringes over 2h and the reaction was stirred overnight. After consumption of the starting material, the reaction medium was quenched with a Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/NaHSO<sub>3</sub> solution and pH was adjusted to 9 – 10 with aq. NaOH (2 N). The aqueous phase was washed with Et<sub>2</sub>O, and then acidified to pH 2-3 with HCl (1 N) solution. The resulting acid aqueous solution was finally extracted with Et<sub>2</sub>O (5 times), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford expected acid **6.17** (1.42 g, 5.54 mmol, 54%) without further purification.

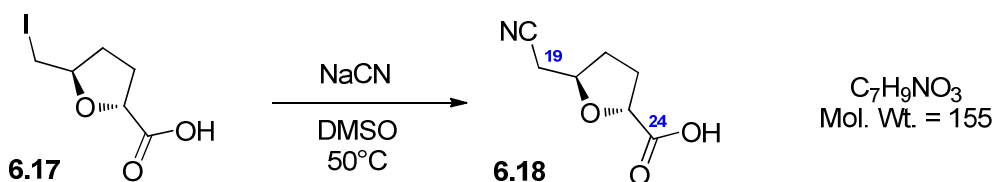
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18 (bs, 1H, -COOH), 4.66 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H, H<sub>23</sub>), 4.27 (qd, *J* = 6.6, 4.6 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 3.31 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 3.25 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>19'</sub>), 2.45 (m, 1H, H<sub>21</sub>), 2.29 – 2.06 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 1.80 (m, 1H, H<sub>21'</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.4 (C<sub>24</sub>), 79.7 (C<sub>20</sub> or C<sub>23</sub>), 77.4 (C<sub>20</sub> or C<sub>23</sub>), 31.5 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 30.1 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 9.5 (C<sub>19</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3386, 3355, 3259, 2877, 2859, 1716, 1190, 1062, 792 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = +6.25 (*c* = 1.4, DCM).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>NaI [M+Na]<sup>+</sup>: 278.9494, found: 278.9495.



To a solution of iodotetrahydrofuran **6.17** (3.1 g, 12.11 mmol, 1 eq) in DMSO (73 mL) was added NaCN (3.56 g, 72.66 mmol, 6 eq). The mixture was warmed to 50 °C during 4 h. The cooled solution was diluted with Et<sub>2</sub>O/AcOEt (1/5 – 60 mL) (10 mL) and HCO<sub>2</sub>H (20 mL) was slowly added at 0 °C. The resulting suspension was filtered over celite pad (5 cm) and eluted with AcOEt/HCO<sub>2</sub>H (99/1). The filtrate was concentrated by reduced pressure distillation (10 mmHg with an aq. NaOH (10%) trap and continued, after trap removal at 0.5 mmHg to remove DMSO). The crude mixture was purified on silica gel (HCO<sub>2</sub>H/AcOEt – 1%) to give nitrile **6.18** (1.21 g, 7.80 mmol, 64%) as a colorless oil.

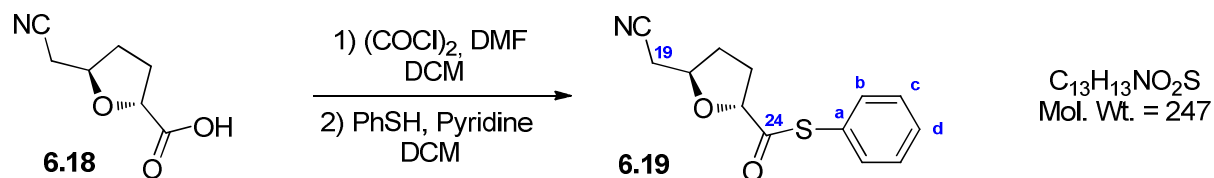
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.15 (s, 1H, -OH), 4.66 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 1H, H<sub>23</sub>), 4.44 (tdd, *J* = 6.6, 5.5, 4.8 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 2.71 (dd, *J* = 16.9, 5.5 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 2.60 (dd, *J* = 16.9, 4.7 Hz, 1H, H<sub>19'</sub>), 2.54 – 2.40 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 2.32 – 2.06 (m, 2H, H<sub>21</sub> and H<sub>22'</sub>), 1.92 – 1.76 (m, 1H, H<sub>21'</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.6 (C<sub>24</sub>), 177.0 (C<sub>18</sub>), 77.2 (C<sub>23</sub>), 75.5 (C<sub>20</sub>), 30.3 (C<sub>21</sub>), 29.9 (C<sub>22</sub>), 23.9 (C<sub>19</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 3457, 3195, 2989, 2938, 2254, 1719, 1416, 1224, 1088, 968 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = + 26.5 (*c* = 0.85, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 178.0477, found: 178.0477.



To a mixture of carboxylic acid **6.18** (960 mg, 6.18 mmol, 1 eq) and oxalyl chloride (1.32 mL, 15.47 mmol, 2.5 eq) in DCM (30 mL) was added three drops of anhydrous DMF. The stirring was maintained until gas formation definitely stopped ( $\approx 1$  h) and the mixture was concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was dissolved in DCM (30 mL) and, pyridine (2.1 mL, 24.8 mmol, 4 eq) and thiophenol (1.25 mL, 12.36 mmol, 2 eq) were added successively. After 1.5 h, the reaction was quenched with saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with HCl (1 N), brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (AcOEt/PE – 10 to 30%) afforded corresponding thioester **6.19** (1.02g, 4.14 mmol, 67%) as a clear orange oil.

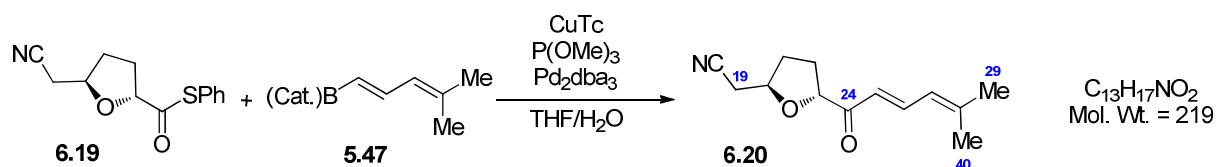
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 77.41 (m, 5H, -SPh), 4.76 (dd,  $J$  = 8.1, 5.3 Hz, 1H, H<sub>23</sub>), 4.56 (qd,  $J$  = 6.4, 5.0 Hz, 1H, H<sub>20</sub>), 2.74 (dd,  $J$  = 16.8, 5.7 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 2.65 (dd,  $J$  = 16.8, 4.8 Hz, 1H, H<sub>19'</sub>), 2.48 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 2.36 – 2.13 (m, 2H, H<sub>21</sub> and H<sub>22'</sub>), 1.90 (m, 1H, H<sub>21'</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.1 (C<sub>24</sub>), 134.8 (C<sub>d</sub>), 129.6 (C<sub>b</sub> or C<sub>c</sub>), 129.4 (C<sub>b</sub> or C<sub>c</sub>), 127.1 (C<sub>a</sub>), 116.9 (C<sub>18</sub>), 84.5 (C<sub>23</sub>), 76.2 (C<sub>20</sub>), 30.5 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 30.4 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 24.1 (C<sub>19</sub>) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2926, 2252, 1691, 1479, 1415, 1091, 897, 747, 690 cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]_D$**  = +96.2 ( $c$  = 2.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>SN<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 270.0565, found: 270.0562.



To a solution of thioester **6.19** (101 mg, 0.408 mmol, 1 eq), freshly prepared catechol boronate **5.47** (1.22 mmol, 3 eq) in THF (4 mL) were added successively CuTc (309 mg, 1.63 mmol, 4 eq), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (9 mg, 10.2 μmol, 0.025 eq), P(OMe)<sub>3</sub> (10 μL, 80 μmol, 0.2 eq) and H<sub>2</sub>O (100 μL). After 1.5 h, the reaction was filtered on celite and eluted with Et<sub>2</sub>O. Aq. NaOH (10%) was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (AcOEt/PE – 30%) afforded dienic ketone **6.20** (67 mg, 0.305 mmol, 75%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.63 (dd, *J* = 15.1, 11.7 Hz, 1H, H<sub>26</sub>), 6.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H<sub>25</sub>), 6.04 (dm, *J* = 11.7 Hz, 1H, H<sub>27</sub>), 4.72 (dd, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 1H, H<sub>23</sub>), 4.46 – 4.32 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 2.71 (dd, *J* = 16.7, 5.6 Hz, 1H, H<sub>19</sub>), 2.61 (dd, *J* = 16.7, 4.7 Hz, 1H, H<sub>19'</sub>), 2.38 (dtd, *J* = 12.5, 7.7, 4.3 Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 2.19 (dddd, *J* = 11.9, 7.7, 6.3, 5.2 Hz, 1H, H<sub>22</sub>), 2.06 (dtd, *J* = 11.9, 7.5, 6.6 Hz, 1H, H<sub>22'</sub>), 1.93 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>), 1.90 (s, 3H, H<sub>29</sub> or H<sub>40</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>21'</sub>) ppm.

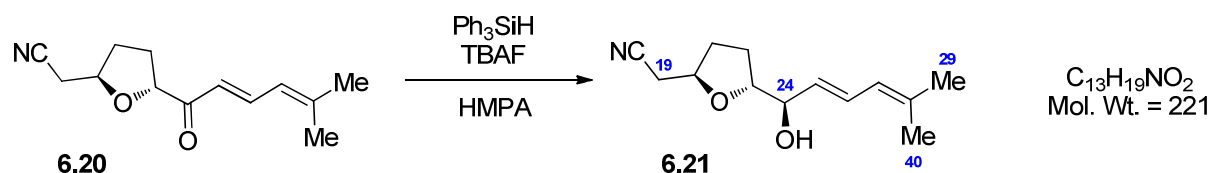
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.7 (C<sub>24</sub>), 149.7 (C<sub>28</sub>), 141.0 (C<sub>26</sub>), 124.5 (C<sub>27</sub>), 122.0 (C<sub>25</sub>), 117.2 (C<sub>18</sub>), 83.2 (C<sub>23</sub>), 75.3 (C<sub>20</sub>), 30.7 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 29.3 (C<sub>21</sub> or C<sub>22</sub>), 26.9 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>), 24.1 (C<sub>19</sub>), 19.3 (C<sub>29</sub> or C<sub>40</sub>) ppm.

**IR** (neat): ν = 2976, 2251, 1736, 1680, 1628, 1581, 1444, 1354, 1044, 994, 883 cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sub>D</sub>** = +52.6 (*c* = 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**HRMS** (ESI): *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 220.1338, found: 220.1337.





$\text{Ph}_3\text{SiH}$  (39 mg, 0.153 mmol, 1.2 g) and TBAF (25  $\mu\text{L}$ , 25  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq, 1 M in THF) were added successively to a solution of ketone **6.20** (28 mg, 0.127 mmol, 1 eq) in dry HMPA (1.5 mL). The reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ , extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (AcOEt/PE – 40%) to yield alcohol **6.21** (16 mg, 0.072 mmol, 57%) as a colorless oil.

Diastereoisomeric ratio was measured on crude  $^1\text{H}$  NMR to be 12:1 in favor of the *syn* diastereoisomer.

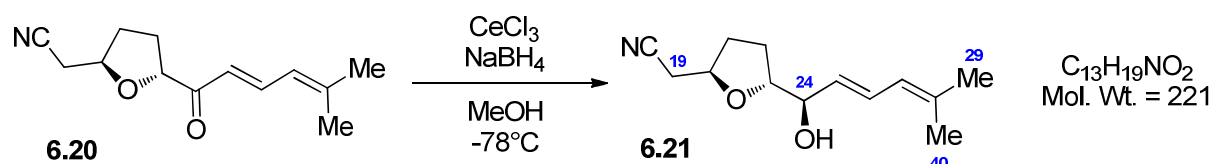
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.53 (ddd,  $J$  = 15.2, 10.9, 0.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 5.82 (dd,  $J$  = 10.9, 0.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 6.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 4.26 (m, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 4.07 – 3.95 (m, 2H,  $\text{H}_{23}$  and  $\text{H}_{24}$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 16.8, 5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.58 (dd,  $J$  = 16.8, 5.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}'$ ), 2.30 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, -OH), 2.21 (m, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.11 – 1.96 (m, 2H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.88 – 1.72 (m, 1H,  $\text{H}_{21}'$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{24}$  or  $\text{C}_{25}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{24}$  or  $\text{C}_{25}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{27}$ ), 117.4 ( $\text{C}_{18}$ ), 83.3 ( $\text{C}_{23}$ ), 75.5 ( $\text{C}_{24}$ ), 74.5 ( $\text{C}_{20}$ ), 31.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 28.1 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 24.2 ( $\text{C}_{19}$ ), 18.5 ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3450, 2969, 2928, 2252, 1659, 1444, 1379, 1238, 1063, 961, 871, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = – 16.1 ( $c$  = 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 244.1313, found: 244.1306.



To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of ketone **6.20** (85 mg, 0.388 mmol, 1 eq) in wet MeOH (3 mL) was added  $\text{CeCl}_3$  (238 mg, 0.970 mmol, 2.5 eq). Stirring was maintained at this temperature for 10 minute before  $\text{NaBH}_4$  (59 mg, 1.552 mmol, 4 eq) was added. After 1 h, the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic phase was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, concentrated and purified on silica gel (AcOEt/PE – 40%) to obtain alcohol **6.21** (64 mg, 0.289 mmol, 74%) as a colorless oil.

Diastereoisomeric ratio was measured on crude  $^1\text{H}$  NMR to be 7:1 in favor of the *syn* diastereoisomer.

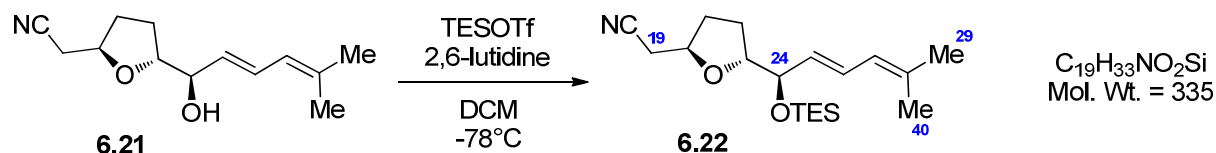
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.53 (ddd,  $J$  = 15.2, 10.9, 0.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 5.82 (dd,  $J$  = 10.9, 0.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.48 (dd,  $J$  = 15.2, 6.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 4.26 (m, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 4.07 – 3.95 (m, 2H,  $\text{H}_{23}$  and  $\text{H}_{24}$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 16.8, 5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.58 (dd,  $J$  = 16.8, 5.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{19}'$ ), 2.30 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, -OH), 2.21 (m, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.11 – 1.96 (m, 2H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.88 – 1.72 (m, 1H,  $\text{H}_{21}'$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.1 ( $\text{C}_{28}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{24}$  or  $\text{C}_{25}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{24}$  or  $\text{C}_{25}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{27}$ ), 117.4 ( $\text{C}_{18}$ ), 83.3 ( $\text{C}_{23}$ ), 75.5 ( $\text{C}_{24}$ ), 74.5 ( $\text{C}_{20}$ ), 31.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 28.1 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 26.2 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 24.2 ( $\text{C}_{19}$ ), 18.5 ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3450, 2969, 2928, 2252, 1659, 1444, 1379, 1238, 1063, 961, 871, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  =  $-16.1$  ( $c$  = 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 244.1313, found: 244.1306.



To a cooled ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) solution of alcohol **6.21** (56 mg, 0.253 mmol, 1 eq) and 2,6-lutidine (59  $\mu\text{L}$ , 0.506 mmol, 2 eq) was added TESOTf (69  $\mu\text{L}$ , 0.304 mmol, 1.2 eq). After 1 h, the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were washed with  $\text{HCl}$  (0.1 N), concentrated and purified on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE} - 30\%$ ) to obtain TES-ether **6.22** (69 mg, 0.205 mmol, 81%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.45 (dd,  $J$  = 15.2, 11.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 5.82 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 5.52 (dd,  $J$  = 15.2, 6.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 4.27 – 4.13 (m, 2H,  $\text{H}_{23}$  and  $\text{H}_{24}$ ), 4.08 (td,  $J$  = 7.0, 5.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 2.55 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.24 – 2.09 (m, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.99 (m, 1H,  $\text{H}_{22'}$ ), 1.90 – 1.67 (m, 2H,  $\text{H}_{21}$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{H}_{29}$  or  $\text{H}_{40}$ ), 1.06 – 0.85 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H,  $-\text{SiCH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.60 (q,  $J$  = 7.9 Hz, 6H,  $-\text{SiCH}_2-\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.7 ( $\text{C}_{28}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{25}$  or  $\text{C}_{26}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{25}$  or  $\text{C}_{26}$ ), 124.6 ( $\text{C}_{27}$ ), 117.6 ( $\text{C}_{18}$ ), 83.5 ( $\text{C}_{23}$ ), 75.3 ( $\text{C}_{24}$ ), 74.7 ( $\text{C}_{20}$ ), 31.7 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 27.2 ( $\text{C}_{21}$  or  $\text{C}_{22}$ ), 26.1 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 24.3 ( $\text{C}_{19}$ ), 18.4 ( $\text{C}_{29}$  or  $\text{C}_{40}$ ), 7.0 ( $-\text{SiCH}_2-\text{CH}_3$ ), 5.1 ( $-\text{SiCH}_2-\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (neat):  $\nu$  = 2954, 2911, 2875, 1458, 1414, 1377, 1238, 1113, 1003, 794  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +17.5 ( $c$  = 6.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 358.2178, found: 358.2181.